

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： 96136831

C07D 413/02 (2006.01,

※ 申請日期： 96.10.2

※IPC 分類：

A61K 31/5377 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物

Organic Compounds

A61K 31/538 (2006.01,

A61K 31/4523 (2006.01,

A61P 9/12 (2006.01,

二、申請人：(共 1 人)

A61P 27/06 (2006.01,

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 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 彼得 海洛 / HEROLD, PETER

2. 羅柏特 瑪 / MAH, ROBERT

3. 史戴芬 史都茲 / STUTZ, STEFAN

4. 文森挪 泰斯屈基 / TSCHINKE, VINCENZO

5. 亞力山大 史都亞挪維克 / STOJANOVIC, ALEKSANDAR

6. 德克 貝基 / BEHNKE, DIRK

7. 納塔立 賈特倫 / JOTTERAND, NATHALIE
8. 史傑培 吉拉寇維克 / JELAKOVIC, STJEPAN

國 籍：(中文/英文)

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

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利 、 2006.10.04 、 06121772.5

☐ 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】

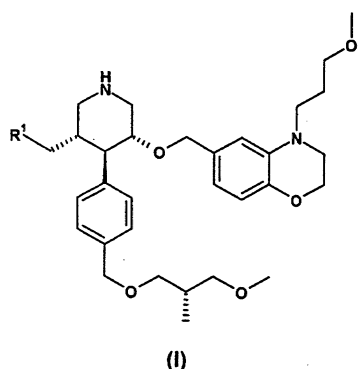
本發明係關於一種新穎之經取代 4-苯基六氫吡啶、製備該化合物的方法、以及該化合物作為醫藥(特別是作為腎素抑制劑)的用途。

【先前技術】

使用六氫吡啶衍生物作為醫藥乃周知之事，例如 WO97/09311。然而，特就腎素抑制而言，仍然需要一種高效能的活性成分。於本文中，改良藥理動力學性質為主要訴求。此等能導向較佳生物可利用性的性質為例如：吸收性、代謝安定性、溶解性或親脂性。

【發明內容】

因此，本發明提供一種通式(I)之經取代 4-苯基六氫吡啶及其鹽，較佳為其醫藥上可接受之鹽：



其中，

R^1 為直鏈 C_{1-8} 烷酯基氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基-直鏈 C_{1-8} 烷氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基羰基胺基、直鏈 C_{0-8}

烷基羰基胺基、視需要經 N-單- C_{1-8} 烷基化或 N, N-二- C_{1-8} 烷基化之胺基、或羥基、或直鏈 ω -羥基- C_{1-8} 烷基。

文獻上有時亦將直鏈稱為線性或未分支。至於本文中之直鏈 C_{1-8} 烷鹽基氧基係指直鏈 C_{0-7} 烷基羰基氧基，如甲鹽基氧基、乙鹽基氧基、丙鹽基氧基、及丁鹽基氧基。直鏈 C_{1-8} 烷基之實例分別為：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基及正己基。直鏈 ω -羥基- C_{1-8} 烷基之實例分別為：羥基甲基、2-羥基乙基、3-羥基-正丙基、4-羥基-正丁基、5-羥基-正戊基及 6-羥基-正己基。直鏈 C_{1-8} 烷氧基之實例為例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基及正丁氧基等基。直鏈 C_{0-8} 烷基羰基胺基之實例為例如：甲鹽基胺基(甲鹽胺基)、乙鹽基胺基、丙鹽基胺基、及丁羰基胺基。視需要經 N-單- C_{1-8} 烷基化或 N, N-二- C_{1-8} 烷基化之胺基較佳為視需要經 N-單-直鏈- C_{1-8} 烷基化或 N, N-二-直鏈- C_{1-8} 烷基化之胺基，例如：胺基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、甲基乙基胺基、正丙基胺基、正丁基胺基、正戊基胺基或正己基胺基。

鹽主要為式(I)化合物之醫藥上可用或無毒性鹽。「醫藥上可用之鹽」一詞包含帶有無機酸或有機酸(如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及其類似物)之鹽。

具有成鹽基之化合物的鹽特別為酸加成鹽、帶有鹼基或是含有多個成鹽基之鹽，於某些情形下亦為混和性鹽或

內鹽。

此等鹽是由例如帶有酸性基(例如羧基或磺基)之式(I)化合物形成。且該等鹽為例如其帶有適宜鹼之鹽，例如由元素週期表 Ia、Ib、IIa 及 IIb 族金屬衍生之無毒性金屬鹽，例如鹼金屬鹽，特別是鋰鹽、鈉鹽、或鉀鹽，鹼土金屬鹽例如鎂鹽或鈣鹽，以及鋅鹽及銨鹽，亦包括彼等與有機胺，例如視需要經羥基取代之單-、二-或三-烷基胺，特別是單-、二-或三-(低碳數烷基)胺或是與四級銨鹼形成之鹽；該等有機胺為例如：甲基-、乙基-、二乙基-或三乙基胺，單-、雙-或參(2-羥基(低碳數烷基))胺如乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺，參(羥甲基)甲基胺或 2-羥基-第三丁基胺，N,N-二(低碳數烷基)-N-(羥基(低碳數烷基))胺如 N,N-二-N-二甲基-N-(2-羥基乙基)胺，或 N-甲基-D-葡萄糖胺，或四級銨氫氧化物如氫氧化第三丁基銨。具有鹼性基(例如胺基)之式(I)化合物可形成酸加成鹽，例如與適宜之無機酸(例如氫鹵酸，如鹽酸、氫溴酸；一或二個質子皆被取代的硫酸；一或多個質子被取代的磷酸如原磷酸或偏磷酸；或是一或多個質子被取代的焦磷酸)或與有機羧酸、磺酸或膦酸或 N-經取代之磺胺酸形成酸加成鹽，彼等酸係例如乙酸、丙酸、羥基乙酸、琥珀酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、甲基順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙基氧基苯甲酸、恩貝酸(embonic acid)、菸碱酸、

異菸碱酸、以及胺基酸如上述 α -胺基酸，及甲烷磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、萘-2-磺酸、2-或3-磷酸甘油酸鹽、葡萄糖-6-磷酸鹽、N-環己基磺胺酸(附帶形成環己基代磺醯胺鹽)；或是與其他酸性有機化合物如抗壞血酸形成酸加成鹽。具有酸性基及鹼性基之式(I)化合物亦可形成內鹽。

所得鹽可用本身已知之方式轉換成其他鹽類，例如酸加成鹽可藉由以另一種酸之適宜金屬鹽如鈉、鋇或銀鹽在適當溶劑中處理，由而形成不可溶之無機鹽，並由反應平衡中分離出來，再藉由釋出自由酸及鹽之再形成作用，得到鹼性鹽。

式(I)化合物(包括其鹽)亦可用水合物的形式獲得，亦可包括結晶用溶劑。

亦發現，在單離及純化時，可使用醫藥上不適用之鹽。

式(I)化合物亦包括彼等其中一或多個原子被其安定、無放射活性的同位素取代的化合物；例如氫原子被氘取代。

式(I)化合物至少具有三個不對稱碳原子，因此可能呈現光學性純非鏡像異構物、非鏡像異構物混合物、非鏡像異構物外消旋物、非鏡像異構物外消旋物之混合物或是中間化合物(meso compound)等形態。本發明包含所有此等形態。非鏡像異構物混合物、非鏡像異構物外消旋物或是非鏡像異構物外消旋物可藉由習用方法予以分離，例如藉由管柱色層分析、薄層色層分析、HPLC及類似方法分離。

式(I)化合物亦可以光學純態的形式製得。可藉由本身已知之方式，有效地分離對映體，較佳是在合成階段初期，藉由光學活性酸[例如(+)-或(-)-苦杏仁酸]形成鹽，及藉由分餾結晶法分離非鏡像異構鹽；又一較佳方法是在相對晚期，藉由掌性輔助基晶胞[chiral auxiliary building block；例如(+)-或(-)-茨烷醯氯(camphanoyl)]予以衍生，再以色層分析及/或結晶法分離非鏡像異構性產物，然後切斷鍵結，而得到對掌性輔助基。可藉由常見的光譜分析法分析該純非鏡像異構鹽及衍生物，而決定本發明六氫吡啶之絕對構型，其中又以單晶 X-射線光譜為特別適宜之方法。

式(I)化合物各個對掌中心之構型可予以選擇性地反轉。例如，帶有親核性取代基(如胺基及羥基)之不對稱碳原子的構型可藉二級親核性取代作用反轉，適宜時，在所鍵結的親核性取代基轉化為適宜的離核性脫離基後，與引入初始取代基的試劑反應，或是使具有羥基之碳原子構型藉氧化作用及還原作用予以反轉及，如歐洲專利申請案 EP-A-0 236 734 之方法所述般。若先進行羥基之反應官能性修改作用，再繼之以帶有反轉構型之羥基予以取代亦佳。

以下所提到化合物群並不被視為封閉，而是此等化合物群之部分可互相之間置換或者以上述定義置換或以可理解方式被忽略，例如以更確定定義大致上取代。此定義根據一般的化學原則，例如慣用的原子價數係有效的。

式(I)化合物可依文獻揭露之製法的類似方法予以製

得。類似製法記載於 WO 97/09311。明確的製法變化細節可參照實施例。

式(I)化合物及其鹽(較佳為醫藥上可接受之鹽)之較佳群組，係其中 R^1 為羥基或直鏈 ω -羥基- C_{1-8} 烷基(更佳為羥基或直鏈 ω -羥基- C_{1-4} 烷基)之化合物。

式(I)化合物及其鹽(較佳為醫藥上可接受之鹽)之另一較佳群組，係如下之化合物，其中：

R^1 為直鏈 C_{1-8} 烷氧基或直鏈 C_{1-8} 烷氧基-直鏈 C_{1-8} 烷氧基，更佳為直鏈 C_{1-4} 烷氧基或直鏈 C_{1-4} 烷氧基-直鏈 C_{1-4} 烷氧基。

式(I)化合物及其鹽(較佳為醫藥上可接受之鹽)之又一較佳群組，係如下之化合物，其中：

R^1 為直鏈 C_{1-8} 烷酯氧基，更佳為直鏈 C_{1-4} 烷酯氧基。

式(I)化合物及其鹽(較佳為醫藥上可接受之鹽)之再一較佳群組，係如下之化合物，其中：

R^1 為直鏈 C_{0-8} 烷基羰基胺基，更佳為直鏈 C_{0-3} 烷基羰基胺基。

式(I)化合物及其鹽(較佳為醫藥上可接受之鹽)之另一較佳群組，係如下之化合物，其中：

R^1 為視需要經 N-單- C_{1-8} 烷基化或 N, N-二- C_{1-8} 烷基化之胺基，更佳為視需要經 N-單- C_{1-4} 烷基化或 N, N-二- C_{1-4} 烷基化之胺基。

式(I)化合物及其鹽(較佳為醫藥上可接受之鹽)之再一較佳群組，係如下之化合物，其中：

R^1 為視需要經 N-單-直鏈 C_{1-8} 烷基化或 N, N-二-直鏈 C_{1-8} 烷基化之胺基，更佳為視需要經 N-單-直鏈 C_{1-4} 烷基化或 N, N-二-直鏈 C_{1-4} 烷基化之胺基。

R^1 特佳為羥基、甲氧基、2-甲氧基-乙氧基、乙醯基氧基甲醯胺基、甲基羰基胺基或乙基羰基胺基。

本文所述化合物之前藥衍生物為該等化合物的衍生物，彼等衍生物在活體內使用時，能藉由化學性或生理性方法釋出起始化合物。前藥例如可以在達到生理 pH 時或是藉由酵素轉化作用，轉化成起始化合物。前藥衍生物之可能實例為一般可得之羧酸酯；硫醇、醇類或酚類之 S-及 O-醯基衍生物，該醯基之定義如本文所述。較佳之衍生物為醫藥上可接受之酯類衍生物，該等衍生物在生理性培養基中，藉由溶劑分解作用轉化成起始羧酸，該等衍生物為例如低碳數烷基酯、環烷基酯、低碳數烯基酯、苯甲基酯、經單取代或二取代之低碳數烷基酯如低碳數 ω -(胺基、單-或二-烷基胺基、羧基、低碳數烷氧基羰基)-烷基酯或是例如低碳數 α -(烷醯氧基、烷氧基羰基或二烷基胺基羰基)-烷基酯；一般而言，特戊醯氧基甲基酯及類似酯類之用法亦如此。

由於自由化合物、前藥衍生物及化合物之鹽間的關係緊密，本發明特定化合物亦包括其前藥衍生物及鹽態，此乃可行且適宜的。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽對於天然酵素腎激素具抑制作用。腎激素由腎臟釋放至血液中，致使血管緊

張素原裂解成十肽血管緊張素 I，該十肽血管緊張素 I 隨後於肺臟、腎臟及其他器官分解，成為八肽血管緊張素 II。血管緊張素 II 藉由直接使動脈收縮及間接釋出激素醛固酮(醛固酮係由腎上腺釋出，能鎖住鈉離子)，致使血壓上升，該作用與細胞外液體量之增加有關。此增加情形可歸因於血管緊張素 II 本身或由血管緊張素 II 裂解形成的產物七肽血管緊張素 III 的作用。腎激素的酵素活性抑制劑致使所形成的血管緊張素 I 減少，因此導致血管緊張素 II 形成量較少。此活性肽激素濃度降低是腎激素抑制劑之降血壓作用的直接原因。

腎激素抑制劑之作用主要是藉由試管內試驗的方式予以實驗檢測，其中，血管緊張素 I 形成量之減少是在各種系統(由人類血漿、純化之人類腎激素及合成型或天然的腎激素所成基質)進行測定。所用方法主要為 Nussberger 等人(1987)於 J. Cardiovascular Pharmacol., 第 9 卷，第 39-44 頁記載的試管內試驗。該試驗測定人類血漿中形成的血管緊張素 I。接著以放射免疫分析測定血管緊張素 I 形成量。於此系統中，抑制劑對血管緊張素 I 之形成的影響係藉由添加各種濃度的此類物質予以試驗。 IC_{50} 則定義為特定抑制劑致使血管緊張素 I 形成量減少 50% 時的濃度。於此試管內系統中，本發明化合物抑制作用的最小濃度為約 10^{-6} 至約 10^{-10} 莫耳/升。

於本發明實例中，實施例 4 及 5 之化合物抑制血管緊張素 I 形成的 IC_{50} 值範圍約為 $1.1-3.5 \cdot 10^{-9}$ 莫耳/升。

腎激素抑制劑使鹽分耗盡的動物血壓下降。人類腎激素有別於其他物種的腎激素。由於人類腎激素與狢猴 (*Callithrix jacchus*) 腎激素的酵素活性區段實質上同源，故使用靈長類(狢猴)進行人類腎激素的試驗。主要採用下述活體內試驗：以血壓正常、體重約 350 克、意識清楚、未受捆綁、飼養於其平常居住的獸籠中之雌雄狢猴進行受試化合物的試驗。以置於下主動脈的導管測量血壓及心跳速率，並以輻射測量記錄。以低鹽飲食 1 週配合單一肌內注射弗若西邁[furosemide(5-(胺基磺醯基)-4-氯-2-[(2-呋喃基甲基)胺基]苯甲酸)](5 毫克/公斤)刺激內因性釋出腎激素。注射弗若西邁 16 小時後，投予受試物質(以皮下注射途徑直接投藥至股動脈內，或是以懸浮液或溶劑強行灌入胃內)，以血壓及心跳速率評估果效。於上述活體試驗中，當本發明化合物之靜脈注射劑量約 0.003 至約 0.3 毫克/公斤，口服劑量約 0.3 至約 30 毫克/公斤時，具有降血壓效果。

本文所述化合物的降血壓作用可使用下述步驟，於活體內進行測試：

此研究係在 5-6 週齡之過度表現人類血管緊張素及人類腎激素、且持續表現高血壓之雄性雙重基因轉移大鼠(dTGR)上進行(Bohlender J. 等人，J. Am. Soc. Nephrol. 2000；11:2056-2061)。此種雙重基因轉移大鼠品系是藉由使兩種基因轉移品系雜交而得，其中一品系提供帶有內源性啟動子之人類血管緊張素，另一品系提供帶有內源性啟動子之人類腎激素。任一單一基因轉移品系皆未罹患高血

壓。雄性及雌性的雙重基因轉移大鼠皆為高血壓(平均收縮壓約 200 毫米汞柱)，且若未予以處理，於 55 天後(中間數)皆死亡。人類腎激素可在大鼠進行研究的事實為此模式之獨特特徵。以相仿年齡的 Sprague-Dawley 大鼠作為未罹高血壓的對照組動物。將此等動物區分為各種處理組，在不同的處理期間接受受試物質或媒劑(對照組)。口服投藥的施藥劑量範圍可為 0.5 至 100 毫克/公斤體重。整個實驗過程中，動物皆任意取用標準飼料及自來水。收縮壓及舒張壓，以及心跳速率皆以埋植於腹主動脈中之傳感器裝置遙測計量，致使動物能自由無羈地移動。

本文所述化合物對腎損傷(蛋白尿)之影響可使用下述步驟，於活體內進行測試：

此研究係在 4 週齡之如上述的雄性雙重基因轉移大鼠(dTGR)上進行。將此等動物區分為各種處理組，每天接受受試物質或媒劑(對照組)，歷時 7 週。口服投藥的施藥劑量範圍可為 0.5 至 100 毫克/公斤體重。整個實驗過程中，動物皆任意取用標準飼料及自來水。該等動物定期置於代謝箱中，以測定 24 小時尿液排泄之白蛋白、尿液增多、鈉尿及尿溶質度。待結束研究後，犧牲動物，亦可取出腎臟及心臟，測重，並進行免疫解剖學研究(纖維變性、巨噬細胞/T 細胞浸潤作用等)。

本文所述化合物的藥物動力學屬性可使用下述步驟，於活體內進行測試：

此研究係在預先插入導管(頸動脈)的雄性大鼠(300 克±

20%)上進行，彼等大鼠整個研究中皆可自由移動。化合物經靜脈及口服(強行灌入)投藥至不同組動物。口服投藥的施藥劑量範圍可為 0.5 至 50 毫克/公斤體重；靜脈投藥的劑量範圍可為 0.5 至 20 毫克/公斤體重。使用自動採樣裝置(AccuSampler DiLab Europe, Lund, 瑞典)，在化合物投藥前及投藥後接續的 24 小時內，經由導管收集血液樣品。使用經核准的 LC-MS 分析方法，測定化合物的血漿含量。待取得各種投藥途徑之所有血漿濃度的各時間點平均值後，以該血漿濃度-時間曲線進行藥物動力學分析。有待計算的一般藥物動力學參數包括：最大濃度(C_{max})、達最高濃度的時間(t_{max})、由 0 小時至最終可定量濃度之時間點間的曲線下面積(AUC_{0-t})、時間點由 0 至無限之曲線下面積(AUC_{0-inf})、排出速率常數(K)、最終半衰期($t_{1/2}$)、絕對口服生體可用率(absolute oral bioavailability)或吸收部分(fraction absorbed)(F)、清除(CL)、及終相期間分布量(V_d)。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可使用作為醫藥，例如以醫藥組成物的劑型呈現。該醫藥組成物之投藥途徑可為經腸(例如口服，如呈錠劑、漆錠、糖包衣錠、硬質及軟質明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液的劑型)；經鼻，例如呈噴鼻劑之劑型；經直腸，如呈栓劑之劑型；或經皮，如呈油膏或藥布之劑型。不過，亦可不經腸投藥，如肌內或靜脈投藥，例如呈注射用溶液之劑型。

錠劑、漆錠、糖包衣錠及硬質明膠膠囊，可藉由以醫藥用之惰性無機或有機賦形劑處理式(I)化合物及其醫藥上

可接受之鹽而製得。

可供例如錠劑、漆錠、糖包衣錠及硬質明膠膠囊使用之此類賦形劑為乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等。

適用於軟質明膠膠囊之賦形劑為例如：植物油、蠟、脂肪、半固態及液態多元醇等。

適用於製造溶液及糖漿之賦形劑為例如：水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

適用於注射用溶液之賦形劑為例如：水、醇類、多元醇、甘油、植物油、膽酸、卵磷脂等。

適用於栓劑之賦形劑為例如：天然或硬化油、蠟、脂肪、半固態或液態多元醇等。

該等醫藥組成物又可包含保存劑、增溶劑、增黏物質、安定劑、潤濕劑、乳化劑、增甜劑、著色劑、芳香劑、改變滲透壓用之鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。亦可包含其他具治療價值之物質。

本發明進一步提供式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽的用途，其係用於治療或預防高血壓、心臟衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎衰竭及再狹窄。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽亦可與一或多種具有心血管活性的藥劑組合投藥，該等藥劑例如 α -及 β -阻斷劑如酚妥拉明(phentolamine)、酚苄明(phenoxymethamine)、巴左辛(prazosin)、特左辛(terazosin)、妥拉錦(tolazolin)、阿替洛爾(atenolol)、美托洛爾

(metoprolol)、奈多洛爾(nadolol)、普萘洛爾(propranolol)、添慕寧(timolol)、卡替洛爾(carateolol)等；血管舒張劑如亥左拉寧(hydralazine)、米諾斯迪(minoxidil)、二氮嗪(diazoxide)、亞硝鹽鐵氰化鈉(nitroprusside)、氟司喹南(flosequinan)等；鈣拮抗劑如安利儂(amrionaone)、苄環烷(bencyclane)、達替定(diltiazem)、芬地林(fendiline)、氟桂利嗪(flunarizine)、尼卡地平(nicardipine)、尼莫地平(nimodipine)、呱克昔林(perhexiline)、維拉帕米(verapamil)、加洛帕米(gallopamil)、尼非地平(nifedipine)等；ACE 抑制劑如賽吡普利(cilazapril)、卡托普利(captopril)、因拿普利(enalapril)、麗斯諾普利(lisinopril)等；鉀激活劑如吡那地爾(pinacidil)；抗血清胺酸類(antiserotoninergics)如開坦斯林(ketanserine)；血栓素合成酶抑制；中性內肽酶抑制劑(NEP 抑制劑)；血管緊張素 II 拮抗劑；及利尿劑如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、乙醯唑胺(acetazolamide)、阿米洛利(amiloride)、bumetanide (布美他尼)、苯并噻嗪(benzathiazide)、利尿酸(ethacrynic acid)、弗洛西邁(furosemide)、茚達立酮(indacrinone)、美托拉宗(metolazone)、螺旋內酯固醇(spironolactone)、氨苯喋啶(triamterene)、氯噻多(chlorthalidone)等；解交感神經劑如甲基多巴(methyldopa)、克隆定(clonidine)、胍那苄(guanabenz)、利血平(reserpine)；以及其他適於治療人類及動物之高血壓、心臟衰竭或是與糖尿病有關的血管病害

或腎疾(如急性或慢性腎衰竭)。此類組合可分開使用，或呈包含多種成分之產物予以使用。

可與式(I)化合物併用的其他物質為 WO 02/40007 第 1 頁的第(i)至第(ix)類化合物(於該案中，對其中較佳者及實例有進一步之闡述)，以及 WO 03/027091 第 20 至 21 所述物質。

劑量可有極大的變化，但必需配合每一個案本身的條件而異。大體而言，口服投藥的適宜劑量應由約 3 毫克至 3 克，較佳 10 毫克至 1 克，例如每一成人(70 公斤)約 300 毫克，較佳分為 1-3 個單劑，每一單劑可例如為等量；不過，若經醫生指示，亦可超過所陳上限，而小孩通常施以與其年齡及體重相符的較低劑量。

【實施方式】

實施例

下述實施例闡明本發明。所有溫度皆以℃表示，而壓力以毫巴(mbar)計。除非另有說明，否則反應皆於室溫進行。縮寫“Rf=xx (A)”係指溶劑系統 A 之 Rf 為 xx。溶劑間之含量比皆以體積比表示。終產物及中間物之化學名係以化學結構式為基礎，以 AutoNom 2000[自動命名法(Automatic Nomenclature)]程式輔助命名。

HPLC 梯度係於 Hypersil BDS C-18 (5 微米)進行；管柱：4 x 125 毫米

第 I 期：90%水^{*}/10%乙腈^{*}至 0%水^{*}/100%乙腈^{*}進行 5
分鐘+2.5 分鐘(1.5 毫升/分鐘)

第 II 期：95%水^{*}/5%乙腈^{*}至 0%水^{*}/100%乙腈^{*}進行 40
分鐘(0.8 毫升/分鐘)

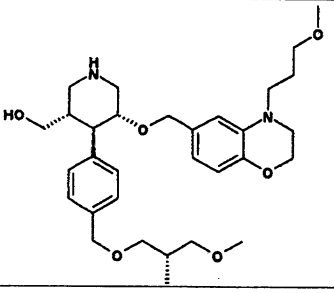
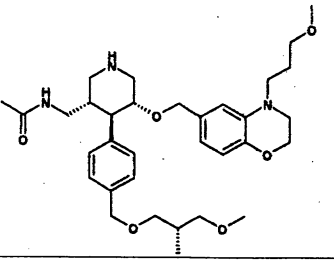
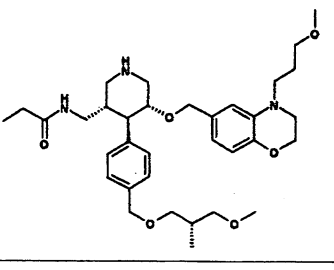
^{*} 含 0.1%三氟乙酸

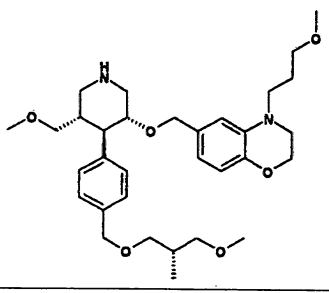
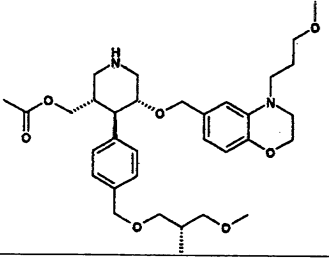
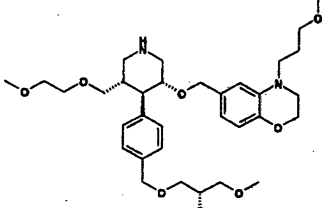
使用下述縮寫：

Rf 一物質由薄層層析起點往前移動之距離與溶劑移動距離之比

Rt 物質於 HPLC 之滯留時間(以分鐘計)

m.p. 溶點(溫度)

Nr.	結構	外觀	Rf (系統)	Rt (方法)
1		黃色油	0.14 (B)	3.78 (I)
2		淡黃色油	0.21 (C)	3.75 (I)
3		混濁 黃色油	0.20 (D)	3.90 (I)

4		黃色油	0.28 (A)	4.21 (I)
5		黃色油	--	4.11 (I)
6		黃色油	0.25 (B)	4.19 (I)

薄膜層析洗提系統：

A 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水=200:20:1

B 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水=200:10:1

C 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水=200:30:1

D 二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水=100:10:1

大致程序 A：(N-Cbz-去保護作用、N-(1-苯基-乙基)-去保護作用或 N-苯甲基-去保護作用)

將 0.1 毫莫耳 Pd/C 10% 加至攪拌下之含有 1 毫莫耳 “N-經保護之衍生物” 的 15 毫升四氫呋喃(或甲醇)溶液，反應混合物於室溫氫化。反應混合物經過濾，於減壓下濃縮。殘留物藉快速層析(SiO₂ 60F)予以純化，獲得標題化合物。

大致程序 B：(N-Tos-去保護作用)

於室溫下，將 0.44 毫莫耳磷酸二氫鈉及 0.90 毫莫耳鈉汞齊(10% Na)添加至攪拌下之含有 0.09 毫莫耳 “甲苯磺

鹽胺”的 10 毫升甲醇溶液中。反應混合物攪拌 2-18 小時，以水稀釋，以乙酸乙酯萃取(3x)。合併有機相，以鹽液洗滌，以硫酸鈉脫水。溶劑於減壓下濃縮，殘留物藉快速層析(SiO_2 60F)純化，獲得標題化合物。

大致程序 C：(BH_3 還原作用)

將 2-4 毫莫耳硼烷四氫呋喃(1M，於四氫呋喃中)混入含有 1 毫莫耳“內鹽胺”的 3 毫升四氫呋喃溶液中，反應加熱至 50°C ，歷時 2-4 小時

藉由添加 10 毫升甲醇，使反應驟停，減壓下濃縮。經快速層析(SiO_2 60F)的方式，自殘留物獲得標題化合物。

大致程序 D：(O-烷基化作用 I)

將 1.2 毫莫耳氫化鈉(60%懸浮於油)及 0.1 毫莫耳碘化四丁基銨添加至含有 1 毫莫耳“酒精”及 1.1 毫莫耳“苯甲基鹵”的 2.0 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，同時於 -10°C 攪拌。反應混合物於 -10°C 攪拌 1 小時，於室溫攪拌 18 小時。混合物倒入 1M 碳酸氫鈉水溶液中，以第三丁基甲基醚萃取(2X)。有機相以水及鹽液依序洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。藉快速層析(SiO_2 60F)的方式，自殘留物獲得標題化合物。

大致程序 E：(O-烷基化作用 II)

將 1.1 毫莫耳氫化鈉(60%懸浮於油)添加至含有 1 毫莫耳“酒精”及 1.0-2.0 毫莫耳“苯甲基鹵”的 2.0 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，同時於 -10°C 攪拌。反應混合物於 -10°C 攪拌 1 小時，於室溫攪拌 18 小時。混合物倒入 1M 碳酸

氫鈉水溶液中，以第三丁基甲基醚萃取(2X)。有機相依序以水及鹽液洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。藉快速層析(SiO_2 60F)的方式，自殘留物獲得標題化合物。

大致程序 F：(醇去甲矽烷基化作用)

使含有 1 毫莫耳“甲矽烷基醚”之 5 毫升四氫呋喃與 1.5-2.0 毫莫耳氟化四丁基銨(1M，於四氫呋喃中)混合，溶液於室溫攪拌 1-2 小時。反應溶液再以水稀釋，以第三丁基甲基醚萃取(2X)。合併有機相，以硫酸鈉脫水，蒸發。藉快速層析(SiO_2 60F)的方式，自殘留物獲得標題化合物。

實施例 1

{(3S,4R,5R)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-3-基}-甲醇

依據大致程序 A，由(3S,4R,5R)-3-羥甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯製得標題化合物。

起始材料之製法如下：

a) (3S,4R,5R)-3-羥甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

依據大致程序 C，由(3S,4R,5R)-3-羥甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-氧代-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-

羧酸苯甲酯製得標題化合物，為混濁油。Rf=0.15 (EtOAc-庚烷 2:1); Rt=5.22 (梯度 I)。

b) (3S,4R,5R)-3-羥甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-氧代-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

以 12.789 毫莫耳甲苯-4-磺酸·單水合物處理含有 8.526 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-氧代-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯之 20 毫升四氫呋喃及 80 毫升甲醇所成溶液。攪拌 15 分鐘後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液予以鹼化，減壓下濃縮，去除大部分甲醇及四氫呋喃。殘留物以二氯甲烷萃取(3X)--合併之有機層以水及鹽液依序洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。藉快速層析(SiO₂ 60F)的方式，自殘留物獲得標題化合物，為黃色油。Rt=4.86 (梯度 I)。

c) (3R,4R,5S)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3-氧代-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

依據大致程序 D，由 (3R,4R,5S)-3-羥基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯及 6-氯甲基-4-(3-甲氧基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮 [85727202-7] 製得標題化合物，為黃色油。Rt=6.58 (梯度 I)。

d) (3R,4R,5S)-3-羥基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

於 0°C，將 8.478 毫莫耳氯甲酸苯甲酯滴加至由含有 8.478 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-3-醇(L)-(+)-扁桃酸酯之 150 毫升乙酸乙酯溶液及 150 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液所成之混合物中。1 小時後，反應混合物於飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯間分配--有機層以水及鹽液依序洗滌。合併之水層以乙酸乙酯再萃取--合併之有機層以硫酸鈉脫水，蒸發。所得粗製標題化合物為白色泡沫。Rt=6.14 (梯度 I)。

e) (3R,4R,5S)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-3-醇(L)-(+)-扁桃酸酯

依據大致程序 A，由 (3R,4R,5S)-1-苯甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-3-醇(L)-(+)-扁桃酸酯製得標題化合物，為白色泡沫。Rt=4.92 (梯度 I)。

f) (3R,4R,5S)-1-苯甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-3-醇(L)-(+)-扁桃酸酯

將 2.36 毫莫耳(L)-(+)-扁桃酸添加至含有 5.90 毫莫耳(外消旋-3R,4R,5S)-1-苯甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙

氧基甲基)-苯基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-3-醇之 36 毫升四氫呋喃溶液中[60°C (油浴溫度)]。於 60°C，緩緩滴加 36 毫升正己烷。混合物於 3 小時內緩緩冷卻至室溫，於超音波浴短暫處理後，再於 0°C 冷卻 2 小時。濾出沈澱物，以 1:4 四氫呋喃/正己烷洗滌，製得標題化合物，為白色固體。Rt=5.36 (梯度 I)。

分析時，取少量鹽溶於乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌(2X)。有機相以鹽液洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發，得到標題化合物，為自由鹼(白色固體)。HPLC；Rt=12.81 (Dacil Chiralpak AD 0.46 x 25 公分；95%己烷/5%異丙醇；0.7 毫升/分鐘，60 分鐘)。

g) (外消旋-3R,4R,5S)-1-苯甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-3-醇

室溫下，將 86.852 毫莫耳硼烷-四氫呋喃(1M/THF)溶液滴加至含有 43.426 毫莫耳 1-苯甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-3-(R,S)-三苯甲基氧甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶之 220 毫升四氫呋喃溶液中。攪拌隔夜後，反應混合物冷卻至 10°C，依序藉滴加含 251.871 毫莫耳氫氧化鉀之 60 毫升水溶液及 86.852 毫莫耳過氧化氫(30%/水)予以處理。反應混合物緩緩加熱至 65°C，攪拌 3 小時後，再冷卻至室溫。反應混合物於第三丁基甲基醚及冰水中分配--有機層以鹽液洗滌。合併之水層以第三丁基甲基醚萃取(2X)--合併之有機層以硫酸鈉脫水，蒸發。殘

留物藉快速層析(SiO_2 60F)純化，獲得標題化合物，為黃色油。Rf=0.15 (EtOAc-庚烷 1:1); Rt=5.36 (梯度 I)。

h) 1-苯甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-3-(R,S)-三苯甲基氧甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶

於 0°C ，將 102.636 毫莫耳亞硫醯二氯緩緩加入含有 85.53 毫莫耳 1-苯甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-3-(R,S)-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-4(R,S)-醇之 250 毫升吡啶溶液中，注意使其間溫度保持於 10°C 以下。5 分鐘後，藉添加 50 毫升 4N NaOH 溶液，使反應混合物驟停，減壓下濃縮。殘留物溶解於乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽液依序洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。殘留物藉快速層析(SiO_2 60F)純化，獲得標題化合物，為黃色油。Rf=0.28 (EtOAc-庚烷-25%濃氫水 100:200:1); Rt=5.64 (梯度 I)。

i) 1-苯甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-3-(R,S)-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-4(R,S)-醇

於氫氣中，室溫下，將 2.32 毫莫耳 1,2-二溴甲烷加至含有 156.518 毫莫耳鎂之 20 毫升四氫呋喃懸浮液中。反應混合物加熱至使鎂開始反應，在溶液靜止後，保持緩和的回流狀況下，添加 3 毫升由 151.509 毫莫耳 1-溴-4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯溶於 170 毫升四氫呋喃所成之溶液。2 小時後，反應混合物冷卻至室溫，接著緩緩添加含有 125.214 毫莫耳 1-苯甲基-3-三苯甲基氧甲基-六氫吡啶-4-酮[234757-27-8]之 170 毫升四氫呋喃溶液，注意使

其間反應溫度保持於 40℃ 以下。室溫下攪拌隔夜後，以飽和氯化銨水溶液使反應混合物驟停。添加乙酸乙酯至反應混合物，使相分離--有機相以水及鹽液依序洗滌。合併之水層以乙酸乙酯再萃取--合併之有機層以硫酸鈉脫水，蒸發。殘留物藉快速層析(SiO₂ 60F)純化，獲得標題化合物，為黃色油。Rf=0.30 (EtOAc-庚烷-25%濃氨水 100:100:1); Rt=5.43 (梯度 I)。

j) 1-溴-4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯

依據大致程序 E，由 1-溴-4-氯甲基-苯[589-17-3]及 (R)-3-甲氧基-2-甲基-丙烷-1-醇製得標題化合物，為黃色油。Rf= 0.44 (EtOAc-庚烷 1:6); Rt=5.29 (梯度 I)。

k) (R)-3-甲氧基-2-甲基-丙烷-1-醇

依據大致程序 F，由三異丙基-(3-甲氧基-2-(S)-甲基丙氧基)矽烷製得標題化合物，為黃色油。Rf= 0.42 (二氯甲烷:乙醚 1:1)。

l) 三異丙基-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙氧基)矽烷

於 0℃，將 3.09 克氫化鈉(60%懸浮於油)添加至含有 9.55 克 (S)-2-甲基-3-三異丙基甲矽烷基氧基丙-1-醇[256643-28-4]及 7.3 毫升甲基碘之 70 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液中。於室溫放置 60 小時後，反應混合物以第三丁基甲基醚稀釋，以水及鹽液依序洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。殘留物藉快速層析(SiO₂ 60F)純化，獲得標題化合物，為黃色油。Rf= 0.51 (EtOAc-庚烷 1:10)。

實施例 2

N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-3-基甲基}-乙醯胺

依據大致程序 A，由 (3R,4R,5R)-3-(3-乙醯胺基-甲基)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯製得標題化合物。

起始材料之製法如下：

a) (3R,4R,5R)-3-(乙醯胺基-甲基)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

於氬氣圍中，0℃下，將 5.936 毫莫耳乙醯基氯加至含有 5.936 毫莫耳 (3R,4R,5R)-3-胺甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯及 6.475 毫莫耳三乙胺之 80 毫升二氯甲烷溶液中。30 分鐘後，以飽和碳酸氫鈉水溶液使反應混合物驟停，以第三丁基甲基醚萃取 (2X)。合併之有機層以水及鹽液依序洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。殘留物藉快速層析 (SiO₂ 60F) 純化，獲得標題化合物，為黃色油。Rt=4.98 (梯度 I)。

b) (3R,4R,5R)-3-胺甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

於室溫下，將 7.128 毫莫耳三苯基膦加至由 5.940 毫莫耳 (3S,4R,5R)-3-疊氮甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯溶於 20 毫升甲醇、20 毫升四氫呋喃、5 毫升水及 3.56 毫升濃氨水(25%)所成溶液中。攪拌隔夜後，反應混合物於第三丁基甲基醚及 5:1 水/飽和碳酸氫鈉水溶液間分配。水層以第三丁基甲基醚萃取--合併之有機層以水及鹽液依序洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。殘留物藉快速層析(SiO_2 60F)純化，獲得標題化合物，為黃色油。Rf=0.42 (二氯甲烷-甲醇-25%濃氨水 200:20:1); Rt=4.64 (梯度 I)。

c) (3S,4R,5R)-3-疊氮甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

於氬氣圍中，45℃下，將 31.265 毫莫耳疊氮鈉加至由 6.253 毫莫耳 (3R,4R,5S)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩-6-基甲氧基]-5-(甲苯-4-磺醯氧基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯溶於 50 毫升 1,3-二甲基-四氫嘧啶-2-酮(DMPU)所成溶液中。5 小時後，反應混合物冷卻至室溫，以第三丁基甲基醚稀釋，以水及鹽液洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。獲得粗製之標題化合物，為黃色油。Rf=0.58 (EtOAc:庚烷 2:1); Rt=5.96 (梯度 I)。

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

基]-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-5-(甲苯-4-磺醯氧基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

於氬氣圍中，0℃下，將 7.077 毫莫耳 4-甲基-苯磺醯基氯加至含有 6.583 毫莫耳 (3S,4R,5R)-3-羥甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯(實施例 1a)、9.875 毫莫耳三乙胺及 0.329 毫莫耳二甲基-吡啶-4-基胺之 65 毫升二氯甲烷溶液中。於室溫攪拌隔夜後，反應混合物以第三丁基甲基醚稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽液依序洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。獲得粗製之標題化合物，為黃色油。Rf=0.44 (EtOAc:庚烷 2:1); Rt=5.94 (梯度 I)。

依據實施例 2 所述製程，以類似方法製備下述化合物：

N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-3-基甲基}-丙醯胺

使用丙醯基氯取代步驟 a 中之乙醯基氯而製得。

N-{(3S,4R,5R)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-3-基甲基}-甲醯胺

以下述製程取代步驟 a：

於氬氣圍中，將 1.4 毫莫耳甲酸 4-硝基苯酯加至含有 1 毫莫耳 (3R,4R,5R)-3-胺甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-

丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯(實施例 2b)之 10 毫升二氯甲烷溶液中，再添加 1 毫莫耳三乙胺。60 分鐘後，蒸發反應混合物。殘留物藉快速層析(SiO_2 60F)純化，獲得標題化合物，以 R_f 值予以鑑定。

實施例 4

6-((3R,4R,5S)-5-甲氧基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-六氫吡啶-3-基氧基甲基)-4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡

依據大致程序 A，由 (3S,4R,5R)-3-甲氧基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯製得標題化合物。

起始材料之製法如下：

a) (3S,4R,5R)-3-甲氧基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

氫氣圍中， 0°C 下，將 2.568 毫莫耳甲基碘加至由 0.642 毫莫耳 (3S,4R,5R)-3-羥基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯(實施例 1a) 及 0.936 毫莫耳氫化鈉(60%懸浮於油)所成的懸浮液中。於 0°C 攪拌 1 小時，再於室溫攪拌 1 小時，接著使反應混合物於第三丁基甲基醚及飽和碳酸氫鈉水溶液間分配。水層

以第三丁基甲基醚萃取(2X)--合併之有機層依序以水及鹽液洗滌，以硫酸鈉脫水，蒸發。殘留物藉快速層析(SiO_2 60F)純化，獲得標題化合物，為黃色油。 $R_f=0.41$ (EtOAc-庚烷 1:1); $R_t=5.87$ (梯度 I)。

依據實施例 4 所述製程，以類似方法製備下述化合物：

6-((3R,4R,5S)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-六氫吡啶-3-基氧基甲基)-4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡

於步驟 a 使用 1-溴-2-甲氧基-乙烷(取代甲基碘)及 1 當量碘化四丁基銨。

實施例 5

乙酸(3S,4R,5R)-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-3 基甲酯

依據大致程序 A，由(3S,4R,5R)-3-乙醯氧基甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯製得標題化合物。

起始材料之製法如下：

a) (3S,4R,5R)-3-乙醯氧基甲基-4-[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯

類似實施例 2a 之製法，使用(3S,4R,5R)-3-羥甲基-4-

[4-((S)-3-甲氧基-2-甲基-丙氧基甲基)-苯基]-5-[4-(3-甲氧基-丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡啶-6-基甲氧基]-六氫吡啶-1-羧酸苯甲酯(實施例 1a)及乙醯基氯，製得標題化合物，為黃色油。Rf=0.20 (EtOAc-庚烷 1:1);Rt=5.69 (梯度 I)。

【圖式簡單說明】

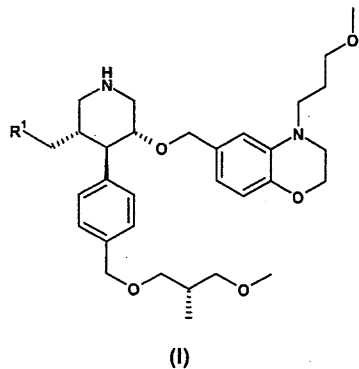
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明揭示一種通式(I)之化合物及其鹽，較佳為其醫藥上可接受之鹽：

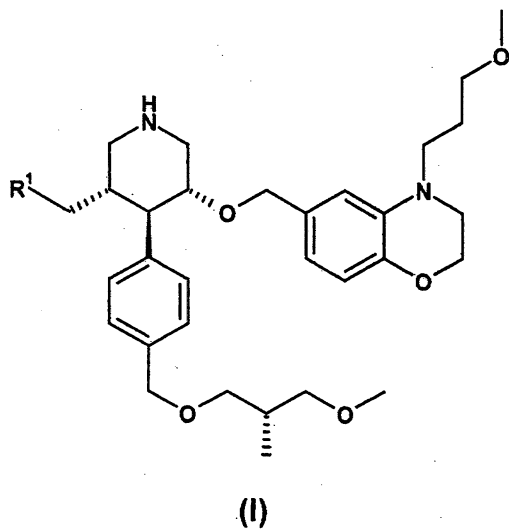


其中，

R^1 為直鏈 C_{1-8} 烷鹽基氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基-直鏈 C_{1-8} 烷氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基羰基胺基、直鏈 C_{0-8} 烷基羰基胺基、視需要經 N-單- C_{1-8} 烷基化或 N, N-二- C_{1-8} 烷基化之胺基、或羥基、或直鏈 ω -羥基- C_{1-8} 烷基。

六、英文發明摘要：

Compounds of the general formula



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

in which

R^1 is straight-chain C_{1-8} -alkanoyloxy,

straight-chain C_{1-8} -alkoxy,

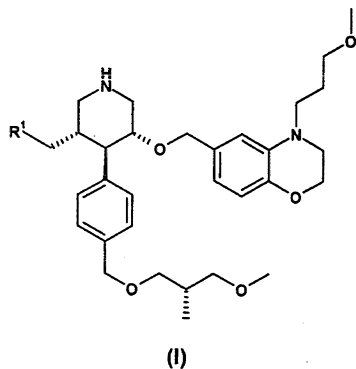
straight-chain C_{1-8} -alkoxy-straight-chain- C_{1-8} -alkoxy,

straight-chain C_{1-8} -alkoxycarbonylamino, straight chain C_{0-8} -alkylcarbonylamino, optionally N-mono- or N,N-di- C_{1-8} -

alkylated amino or hydroxy or straight-chain omega-hydroxy- C_{1-8} -alkyl.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式 (I) 之化合物及其鹽，較佳為其醫藥上可接受之鹽：



其中，

R^1 為直鏈 C_{1-8} 烷酯基氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基-直鏈 C_{1-8} 烷氧基、直鏈 C_{1-8} 烷氧基羰基胺基、直鏈 C_{0-8} 烷基羰基胺基、視需要經 N-單- C_{1-8} 烷基化或 N, N-二- C_{1-8} 烷基化之胺基、或羥基、或直鏈 ω -羥基- C_{1-8} 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R^1 為羥基或直鏈 ω -羥基- C_{1-8} 烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R^1 為直鏈 C_{1-8} 烷氧基或直鏈 C_{1-8} 烷氧基-直鏈 C_{1-8} 烷氧基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R^1 為直鏈 C_{1-8} 烷酯氧基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R^1 為直鏈 C_{0-8} 烷基羰基胺基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R^1 為視需要經 N-單直鏈- C_{1-8} 烷基化或 N, N-二-直鏈 C_{1-8} 烷基化之胺基。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R^1 為羥基、甲氧基、2-甲氧基-乙氧基、乙醯基氧基、甲醯胺基、甲基羰基胺基、或乙基羰基胺基。

8.一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一化合物之用途，其係用於製備醫藥，尤其是治療或預防高血壓、心臟衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎衰竭及再狹窄用之醫藥。

9.一種醫藥組成物，該組成物包含如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，及視需要之一或多種具有心血管活性之藥劑。

10.一種用於治療或預防高血壓、心臟衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎衰竭及再狹窄之醫藥組成物，該組成物包括治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物。

十一、圖式：

無

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R^1 為羥基、甲氧基、2-甲氧基-乙氧基、乙醯基氧基、甲醯胺基、甲基羰基胺基、或乙基羰基胺基。

8.一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一化合物之用途，其係用於製備醫藥，尤其是治療或預防高血壓、心臟衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎衰竭及再狹窄用之醫藥。

9.一種醫藥組成物，該組成物包含如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，及視需要之一或多種具有心血管活性之藥劑。

10.一種用於治療或預防高血壓、心臟衰竭、青光眼、心肌梗塞、腎衰竭及再狹窄之醫藥組成物，該組成物包括治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物。

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：