

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

英國 1993 年 12 月 4 日 9324931.6 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

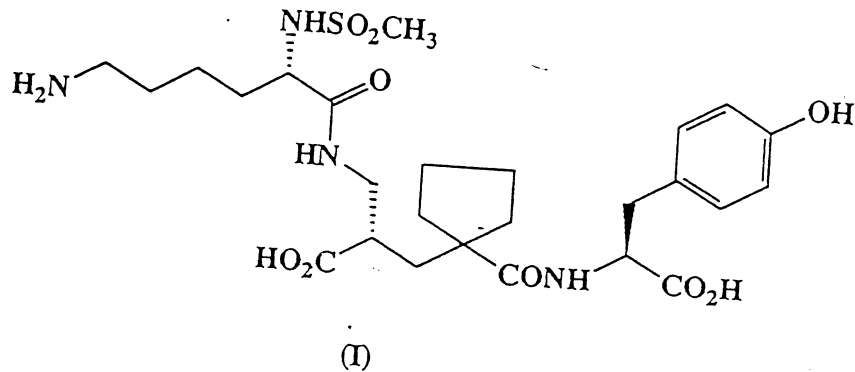
裝

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明係關於下式所示 (S , S , S) - N - ((1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基賴胺醯基胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸之晶狀多晶型形態：



下文中稱之為通式 (I) 化合物之 “ α - 形態 ” 。

更詳細而言，本發明係關於通式 (I) 化合物之 (α) 形態以及製備 α - 形態之方法及製備中所用之中間體，包含 α - 形態之組成物以及 α - 形態之用途。

通式 (I) 化合物之不定型形態 (下文中稱之為 “ β - 形態 ”) 業已揭示於歐洲專利公告 EP - A - 0 3 5 8 3 9 6 之實例 1 8 1。該化合物是鋅依賴性中性肽鏈內切酶 E . C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1 之潛效抑制劑，因而是為鈉尿，抗高血壓及利尿試劑 (其可用以治療多種心臟血管疾病。此化合物亦為血管緊縮素轉化酶 (血壓控制所涉及之另一種酶) 之潛效抑制劑。因此，此化合物具有可抑制血壓控制中涉及之二種主要酶的雙重藥理作用。因此，可能用於治療各種形態之高血壓及伴生之心臟血管疾病 (諸如，先天性心臟衰竭與青光眼。)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

β - 形態可由諸如下列方法製得：冷凍乾燥通式 (I) 化合物之溶液，迅速由此一溶液蒸發溶劑或由加入不良溶劑 (poor solvent) 而從此一溶液沉澱出。 β - 形態不可迅速熔解，但通常在約 160 °C 下“軟化”。

但是， β - 形態據發現具有某些使其最不適合藥學調配用之性質。尤其是，它本質上為吸濕性的，它具有低的鬆密度以及不良流動性質。使用 β - 形態進行之加工實驗在從包含此一形態之組成物製備片劑時產生問題。

本發明對該問題解決之道是為提供一種可有效地加工而得藥物之穩定及有效組成物的通式 (I) 化合物形態。

此一問題已由意外地發現 α - 形態之通式 (I) 化合物可為非吸濕晶體且當和 β - 形態相較時，其具有較高的鬆密度及較佳的流動性質。 α - 形態最適供用於藥物之藥學組成物。

因此，本發明係提供晶狀，多晶型之 α - 形態通式 () 化合物，其在 nujol 中之調合物的紅外線光譜示出以下吸收譜帶： $\nu = 3407, 3386, 3223,$
 $3153, 1699, 1652, 1626, 1594,$
 $1516, 1457$ (nujol) , $1344, 1334,$
 $1317, 1267, 1241, 1210, 1164,$
 $1151, 1137, 1118, 1109, 1093,$
 $1074, 1045, 1019, 1003, 983,$
 $911, 897, 862, 818, 800, 778,$
 $762, 721$ 和 655 cm^{-1} 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

α - 形態再利用它的粉末 X - 射線繞射圖形進一步定其特徵，該圖形係使用含石墨單色濾器 ($\lambda = 0.15405 \text{ nm}$) 過濾銅輻射，其主峰在於 $7.5, 8.9, 9.9, 11.6, 15.6, 17.2, 17.5, 18.0, 20.2, 22.1$ 及 $23.3^\circ 2\theta$ 。

α - 形態再利用微分掃描卡計進一步定其特徵，其中，它顯示在 $248 - 259^\circ \text{C}$ 範圍內之尖銳吸熱 (sharp endotherm) 且在 260°C 以上分解 (當在於 $20^\circ \text{C} / \text{分鐘}$ 之掃描速率下時)。

α - 形態通常在 $242 - 252^\circ \text{C}$ 範圍內迅速熔解，縱然已記錄較低之熔點範圍。

其他形態 (下文中稱之為 " γ " - 和 " δ " - 形態) 之通式 (I) 化合物亦已製得，因其可被用為製備 α - 形態之中間體，故形成本發明之一部份。

因此，本發明還提供多晶型 γ - 形態之通式 (1) 化合物，其在 nyjol 中之調合物的紅外線光譜顯示以下吸收譜帶： $\nu = 3377, 3240, 1665, 1639, 1594, 1527, 1518, 1494, 1457$ (nujol), $1443, 1377$ (nujol), $1344, 1321, 1304, 1254, 1195, 1178, 1162, 1143, 1111, 1098, 1046, 1031, 1012, 972, 962, 945, 932, 907, 879, 849, 815, 806,$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

7 8 0 , 7 5 3 , 7 2 9 和 6 5 8 cm^{-1} 。

γ - 形態進一步利用粉末 X - 射線繞射圖形定其特徵，其係使用以石墨單色濾器 ($\lambda = 0.15405 \text{ nm}$) 過濾銅輻射而得，其主峰在 9.0, 9.6, 10.6, 11.6, 12.7, 13.3, 14.6, 16.2, 17.9, 18.8, 20.2 及 21.8° 2θ 。

γ - 形態再進一步利用微分掃描卡計定其特徵，其中，它顯示在 176 - 186 °C 中尖銳吸熱，在約 207 °C 放熱及在約 213 °C 下微弱吸熱及在約 250 °C 下分解（當在於 20 °C / 分鐘之掃描速率下時）。

γ - 形態通常在 170 - 180 °C 範圍內迅速熔解。

本發明亦提供水合之 δ - 形態通式 (I) 化合物，其水含量為 1 - 7 重量%，宜為 2 - 4 % 重量%，其係利用 Karl Fischer 分析測得，且在 nujol 中之調合物的紅外線光譜顯示以下吸收譜帶： $\nu = 3667, 3425,$
 3380, 3287, 3137, 3098, 1709,
 1673, 1637, 1619, 1596, 1568,
 1556, 1516, 1458 (nujol), 1448,
 1419, 1390, 1378, (nujol), 1356
 , 1338, 1300, 1270, 1249, 1198
 , 1174, 1141, 1108, 1091, 1075
 , 1064, 1045, 1033, 1019, 1001
 , 985, 962, 941, 909, 889, 877,
 841, 822, 807, 763, 744, 732,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

7 2 1 和 6 5 5 cm^{-1} 。

δ - 形態進一步利用它的粉末 X - 射線繞射圖形定其特徵，其係使用以石墨單色濾器 ($\lambda = 0.15405 \text{ nm}$) 過濾銅射線而得，其主峰在 10.5, 10.8, 12.3, 14.5, 17.2, 17.6, 17.9, 18.9, 20.4, 21.5, 22.4, 23.0, 23.1, 24.7, 27.1, 27.8 及 28.9° 2θ 。

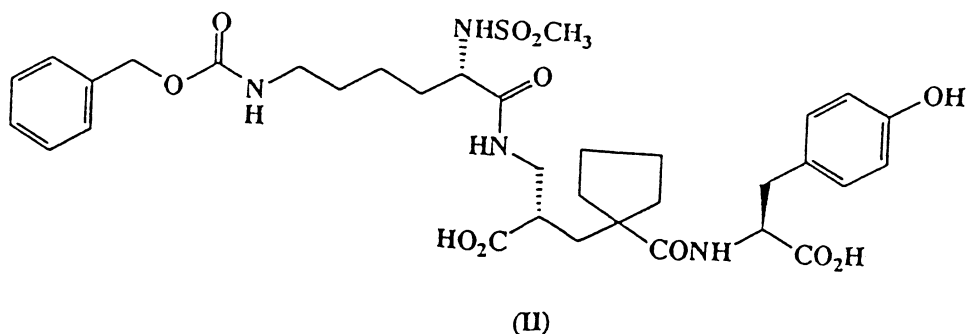
δ - 形態更進一步形用微分掃描卡計定其特徵，其中，它顯示在約 162°C 及在約 166 - 168°C 下尖銳吸熱且在 200°C 以上分解（當在於 20°C / 分鐘掃描速率下時）。

δ - 形態通常在 165 - 175°C 範圍內迅速熔解。

雖然 γ - 和 δ - 形態之通式 (I) 化合物具有和 α - 及 β - 形態相同之藥理活性，但它們不若 α - 形態一般地適供藥學調配之用。

α - 形態通式 (I) 化合物可由以下方法製成：

- 1) α - 形態可利用催化性氫化以下通式所示化合物之鈉，鉀，銨或 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基) 銨鹽水溶液而製得：



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明() 6

使用適當催化劑以移除苄氧羰基保護基(例如, 鈹/碳), 隨之, 酸化所得通式(I)化合物之鹼鹽至pH 3-5, 宜為約pH 4, 且宜在35-45°C下, 而製得 α -形態。較理想的是, 使用通式(II)化合物之鈉鹽。移除苄氧羰基保護基之其他適當催化劑係為熟悉此藝之士所習知者, 例如, 見於T. W. Greene and P. G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第2版, 1991, 其教示內容併為本文之參考資料)。在典型方法中, 在適當有機溶劑(例如, 乙酸乙酯)中之通式(II)化合物溶液與氫氧化鈉水溶液一起搖晃而產生其二鈉鹽。包含鈉鹽之水溶液再經分離且於5%。鈹/碳催化劑存在下, 在約414 kPa (60 Psi)及室溫下氫化以移除苄氧羰基保護基。再過濾移除且使用適當酸(例如, 氫氯酸水溶液)調節濾液至約pH 4。 α -形態由溶液中沉澱出且可利用過濾收集。

通式(II)化合物可由製程1中所示途徑製成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

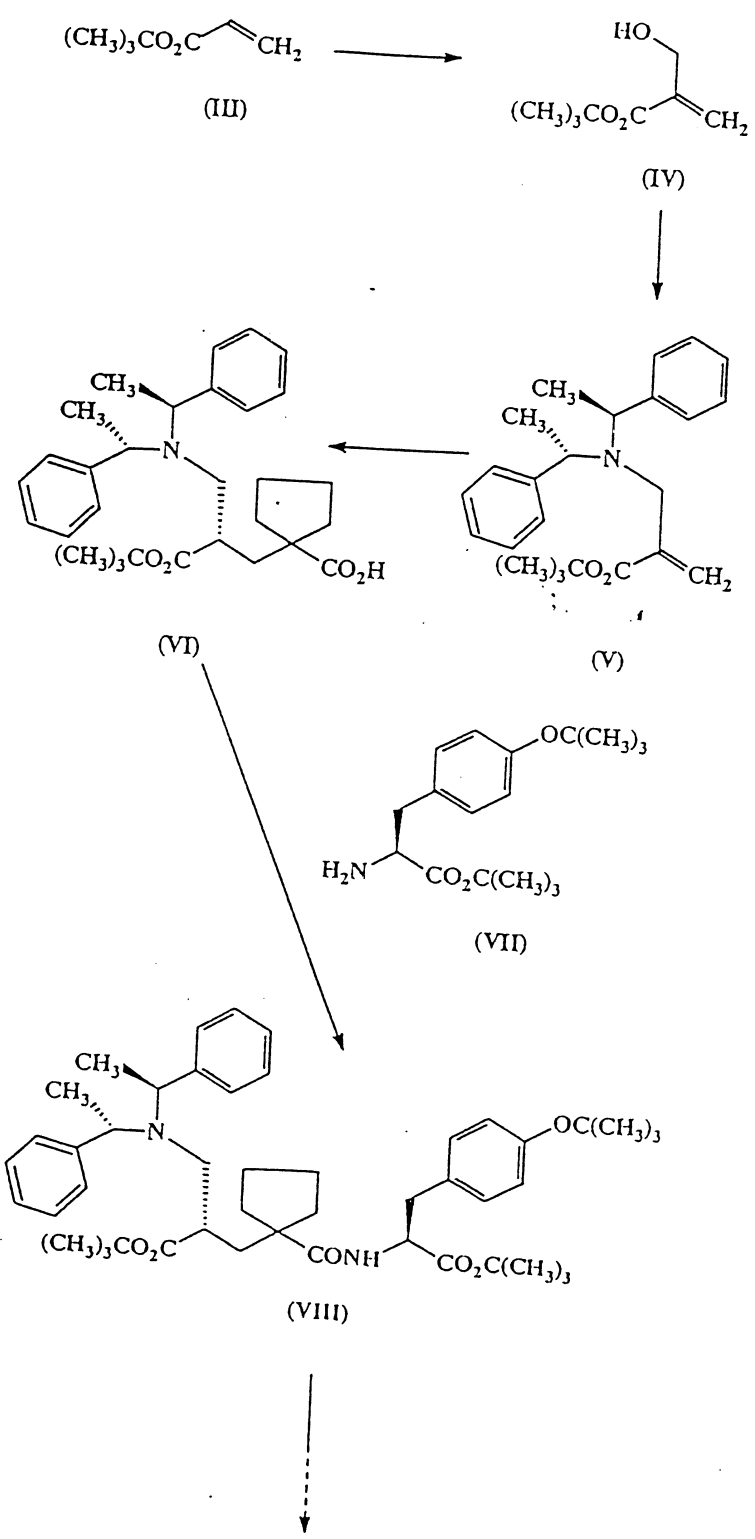
裝

訂

線

五、發明說明 (7)

製程 1

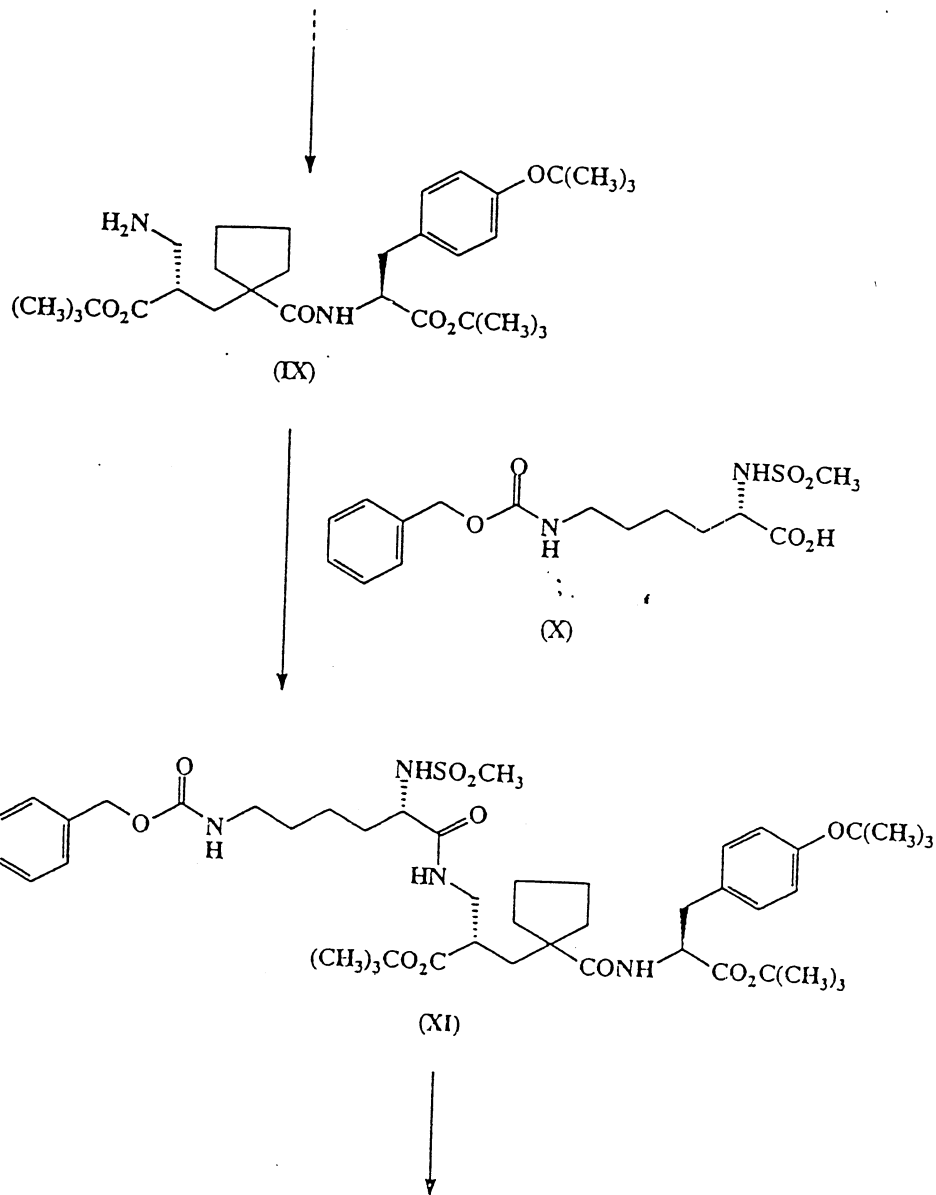


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (8)



通式 (I I) 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

在典型方法中，丙烯酸第三丁酯與三聚甲醛，在 3-奎寧環醇存在下反應而得羥基甲基丙烯酸第三丁酯 (I V)。此先用硫醯氯，在三乙胺及吡啶存在下處理而得對應之氯基甲基丙烯酸酯，其再與 (S , S) - α , α' - 二甲基二苄胺反應而得通式 (V) 所示丙烯酸酯。此利用 Tet. Lett. 1993, 34(8), 1323-6 中所示之方法轉化成通式 (I X) 化合物。通式 (I X) 化合物再與通式 (X) 所示賴胺酸衍生物，利用 E P - A - 0 3 5 8 3 9 8 中所揭示製備通式 (X I) 化合物之類似方法縮合反應。通式 (X I) 化合物再使用二氯甲烷中之三氟乙酸和茴香醚溶液轉化成通式 (I I) 化合物。

2) α - 形態可由 δ - 形態，利用攪拌在水中或在適當有機溶劑 (例如， $C_1 - C_4$ 烷醇，諸如，甲醇或異丙醇，或 $C_3 - C_6$ 烷酮，諸如，丙酮) 之水溶液中的 δ - 形態溶液而製得。

在典型方法中， δ - 形態及溶於 1 : 5 水 / 甲醇或 1 : 10 水 / 丙酮混合物中且在室溫下攪拌溶液幾小時。 α - 形態由溶液中沉澱出且可利用過濾收集。

3) α - 形態可由 γ - 形態，藉由攪拌在水或適當有機溶劑 (例如， $C_1 - C_4$ 烷醇，諸如，甲醇或異丙醇) 或 $C_3 - C_6$ 烷酮，諸如，丙酮) 中之 γ - 形態溶液而製成。

在典型方法中，將 γ - 形態溶入 1 : 1 水 / 甲醇混合物中並於室溫下攪拌溶液約 1 7 小時。從溶液中沉澱出 α

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

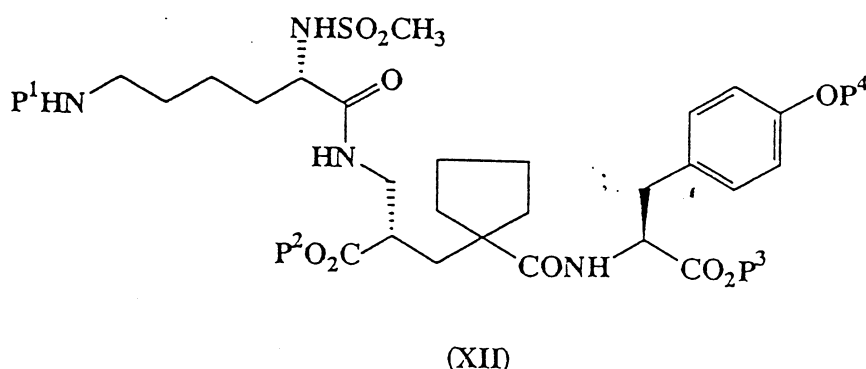
線

五、發明說明 (10)

一形態且可利用過濾收集。

4) α - 形態可由 β - 形態，依類似以上方法 (3) 中所述之方法製成。

5) α - 形態可由，宜在酸性條件下，去保護下式化合物：



式中， P^1 ， P^2 ， P^3 和 P^4 均為可被移除（宜在酸性條件下）之適當保護基；

隨之，在純化處理中調節 pH 至 3 - 5，宜為約 4 而得 α - 形態。

適供此一目的之保護基以及它們的移除條件將是熟悉此藝之士習知的，例如，見於 T.w. Greene, and P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"，第 2 版，Wiley-Interscience。 P^1 宜為甲醯基或苄氧羰基。 P^2 ， P^3 和 P^4 宜各為第三丁基。

在典型方法中，當 P^1 示甲醯基或苄氧羰基而 P^2 ， P^3 和 P^4 各為第三丁基時，在適當溶劑（例如，1, 4 - 二噁烷或乙酸乙酯）中之通式 (X I I) 化合物溶液用適

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

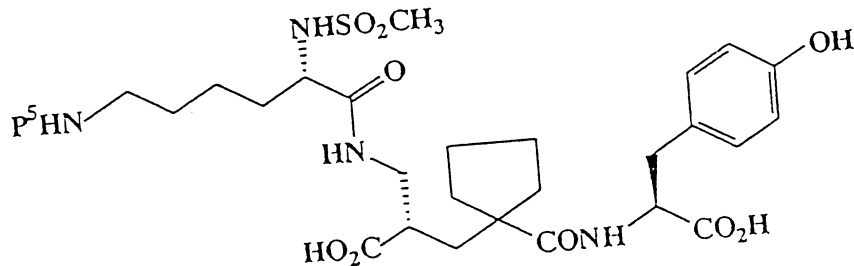
線

五、發明說明 (11)

當酸（例如，氫氯酸）處理以移除保護基且於純化處理中調節 pH 至約 4 而得 α - 形態。

通式 (X I I) 之中間體可利用傳統技術製成。通式 (X I I) 化合物（式中， P^1 示苄氧羰基而 P^2 ， P^3 和 P^4 各別示第三丁基）等於製程 1 中之通式 (X I) 化合物，其合成進一步揭示於方法 (1) 中。通式 (X I I) 化合物（式中， P^1 示甲醯基而 P^2 ， P^3 和 P^4 各別示第三丁基）可由首先使用適當催化劑（例如，鈀／碳）氫解而從通式 (X I) 化合物移除苄氧羰基；隨之，甲醯化所得胺（例如，使用甲醯乙酸酐）而製成。

6) α - 形態可由去保護（宜在酸性條件下）下式化合物：



(XIII)

（式中， P^5 示可移除（宜在酸性條件下）之適當保護基）

隨之，在純化處理中，調節 pH 至 3 - 5（宜為約 4）而得 α - 形態。適供此一目的之保護基以及其移除條件是熟悉此藝之士所習知的，例如，見於 T. w. Greene, and P. G.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第 2 版, Wiley-Interscience. P^5 宜為甲醯基且 P^5 之進一步實例為苄氧羰基及第三丁氧羰基。

在典型方法中, 在 P^5 示甲醯基之情況下, 在適當溶劑 (例如, 1, 4 - 二噁唑) 中之通式 (X I I I) 化合物溶液用適當酸 (如, 氫氯酸) 水溶液中處理以移除保護基並於純化處理中調節 pH 至約 4 而得 α - 形態。

(X I I I) 之中間體可由傳統技術, 諸如, 選擇性去保護通式 (X I I) 化合物而僅移除 P^2 , P^3 及 P^4 保護基。例如, 在 P^1 示甲醯基且 P^2 , P^3 及 P^4 各為第三丁基, 第三丁基保護基可藉由在適當溶劑 (例如, 二氯甲烷) 中之三氟基乙酸處理通式 (X I) 化合物而選擇性移除。

可用為製備 α - 形態之中間體之 β -, γ - 及 δ - 形態可如下製成。

(i) β - 形態可由在移除保護基 (例如, Pd/C) 之適當催化劑存在下, 催化性氫化適當溶劑中之通式 (I I I) 化合物溶液製成。

在典型方法, 在含水乙醇中之通式 (I I I) 化合物溶液在約 414 kPa (60 Psi) 及室溫下, 在 Pd/C 催化劑存在下氫化反應。再濾除催化劑, 且濾液在減壓下濃縮而得泡沫, 其與 $C_3 - C_6$ 烷酮 (如, 丙酮) 或解離酸一起攪拌而得 β - 形態 (其可利用過濾收集。若使用 $C_3 - C_6$ 烷酮的話, 此一製備亦偶而產生 α - 形態

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

(i i) δ - 形態可利用在用以移除保護之適當催化劑 (例如 , 鈀 / 碳) 存在下 , 催化性氫化在適當之水不相容性有機溶劑 (例如 , 乙酸乙酯) 和水之混合物中的通式 (I I) 化合物溶液 , 隨之 , 移除催化劑 , 分離水層並從水層沉澱出產物 (使用 $C_1 - C_4$ 烷醇 , 例如 , 甲醇) 而製成 , 在典型方法中 , 加水至乙酸乙酯中之通式 (I I) 化合物溶液中並於約 4 1 4 k P a (6 0 P s i) 及室溫下 , 在鈀 / 碳催化劑存在下氫化混合物。再過濾移除催化劑 , 從濾液分離出水層 , 在減壓下濃縮至小體積且傾入甲醇中。 δ - 形態從溶液中緩緩沉澱出且可利用過濾收集。

此一製法偶而亦可產生 α - 形態。

(i i i) β - 形態可由先行冷凍 δ - 形態之水溶液後 , 再冷凍乾燥所得固態塊體。

(i v) γ - 形態可由攪拌 δ - 形態與正丙醇或乙腈而製得。

在典型方法中 , 混合物在室溫下攪拌約 2 4 小時 , 再利用過濾收集 γ - 形態。

(v) γ - 形態可由在室溫下攪拌乙腈或正丙醇中之 β - 形態漿體 (通常約 5 天) 而製得。 γ - 形態再利用過濾收集。

(v i) γ - 形態可藉由使用 $C_3 - C_6$ 烷酮 (例如 , 丙酮) 處理 δ - 形態水溶液而製成。在典型方法中 , 將 δ - 形態之水溶液傾入室溫下 , 經劇烈攪拌之體積過量丙酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

中。從溶液中沉澱 γ - 形態且可利用過濾收集。

此一製法偶而亦產生 α - 形態。

(V I I) β - 形態可由冷凍乾燥 α - 形態之濃縮水溶液而製成。

在典型方法中，製得在熱水中之 α - 形態濃縮溶液，過濾溶液以移除任何不可溶物質，然後，冷卻，冷凍且最後冷凍乾燥而得 β - 形態。

如先前所述地， α - 形態係為中性肽鏈內切酶 (E . C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1) 之潛效抑制劑。此酶係涉及多種荷爾蒙及肽 autocoid 物質之中斷 (breakdown)，其包括，尤其是前房鈉尿因子 (A N F) 之中斷。因此， α - 形態藉由利用中性肽鏈內切酶 (E . C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1) 以避免 A N F 之降解而可強化 A N F 之生化作用，因而係為治療多種疾病 (包括高血壓，心臟衰竭，心绞痛，腎功能不全，慢性腎衰竭，經前症候群，環狀水腫，Menieres 疾病，高醛固醇血症 (一級和二級) 及高鈣血症) 之實用性中的利尿，鈉尿及抗高血壓試劑。此外，因為它之強化 A N F 作用的能力， α - 形態可用以治療青光眼。再者，由於它抑制中性肽鏈內切酶 (E . C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1) 之能力，因此， α - 形態可用以治療氣喘，發炎，疼痛，癲癇，情感性疾病，痴呆，老年人精神混亂，糖尿病，胃腸疾病 (尤其是腹瀉及刺激性腸症候群) 及高凝乳酶血症 (hyperreninaemia) 與調節胃酸分泌。

對中性肽鏈內切酶 (E . C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

之活性可使用以 Barclay , P.L., et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1989 164, 58-65 所揭示之分析爲主的方法予以評估。該方法涉及測定利用來自家鼠腎臟之中性肽鏈內切酶製劑令從馬尿鹽基 - L - 苯基丙胺鹽基 - L - 精胺酸釋出輻射標記馬尿酸之速率降低 50 % 所需的化合物濃度。

如先前所述地， α - 形態亦爲血管緊縮素轉化酶 (ACE) 之抑制劑。因此之故，它可用以治療已知 ACE 抑制是有用的多種症狀，其包括高血壓，先天性心臟衰竭，限制局部缺血對心肌之傷害，保護腎臟免於受到高滲透 (hyperfiltration) 傷害，避免或逆轉左心室肥大，記憶力加強，控制充血功能，痴呆及避免冠狀血管造形術或冠狀動脈繞道手術後之再度阻塞，它對此一酶之活性可使用以 Rohrbach M.S., Anal. Biochem., 1978, 84, 272 所述分析之改良爲主的方法予以評估，該方法涉及測定利用從家鼠腎藏分離出之血管緊縮素轉化酶使從馬尿鹽基 - L - 組胺鹽基 - L - 白胺酸釋出輻射標記馬尿酸之程度降低 50 % 所需的化合物濃度。

抑制活性亦可使用 I.L. Natoff et al., Journal, of Pharmacological Methods, 1981, 5, 305 及 D.M. Gross et al., J. Pharmacol, Exp Ther., 1981, 216, 552 所述之方法，在靜脈內注射至經麻醉家鼠後，在體內測得。測出降低 50 % 由靜脈內注射血管緊縮素 I (50 mg 巨丸) 所產生之壓制子 (Pressor) 反應所需之抑制劑劑量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

α - 形態充作利尿劑之活性可由測定它在知覺 A V - 阻斷狗中提高尿排出量及鈉離子分泌的能力而測得 (其係使用 Alabaster, C.T. et al., Birt. J. Pharnacol., 1989, 98, 823P 所述之方法)。

α - 形態之抗高血壓活性可由在經口或靜脈內投服至塩類耗竭，利尿爲主的原發性高血壓家鼠，塩類耗竭之腎性高血壓狗，或脫氧皮質膽固醇乙酸酯 (D O C A)) / 塩高血壓家鼠後，測定血壓降低而予以評估。

爲供投服至動物以治療高血壓，先天性心臟衰竭或腎衰竭， α - 形態之口服劑量通常是在每天 1 - 5 0 0 m g，且宜爲每天 5 - 2 0 0 m g 範圍內以供治療人類 (一般成年病人)。因此，對一般成年病人而言，各片劑或膠囊係包含 1 - 2 0 0 m g 化合物於適當藥學上可接受稀釋劑或載體中而以單一或多重劑量每天投服一次或幾次。靜脈內注射用劑量通常爲 0 . 0 1 - 5 0 m g，宜爲 0 . 1 - 1 0 m g 化合物 / 單一劑量 (視需要而定)。實際上，醫護人員將決定最適供個別病人之實際劑量且其係依特定病人之年齡，體重及反應而定。以上劑量是一般情況之例子，但是，當然也有或高或低範圍仍符合此精神之個別例子，且其是在本發明範圍。

爲供人類使用， α - 形態可單獨投服，但通常是以就所希望之投服途徑及標準用藥方法作選擇之藥學上可接受稀釋劑或載體的混合物形態投服。例如，它可以包含諸如澱粉或二元磷酸鈣之賦形劑的片劑，或膠囊或卵形物 (單

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

獨的或混合賦形劑)，或包含香料或色料之酏劑或懸浮劑形態投服。它可以非經腸方式注射，例如，靜脈內，肌內或皮下注射。為供非經腸投服，最好使用無菌水溶液（其可包含其他物質，例如，足以令溶液與血液呈等張性之其他物質）形態。

α - 形態可與其他試劑（可用以控制血壓，治療心臟症狀或腎功能不足）共同投服。因此，例如，它可與心臟刺激劑（例如，毛地黃）， α - 阻斷劑（例如，多唑辛（doxazosin））， β - 阻斷劑，鈣管道阻斷劑（例如，阿美羅待品（amlodipine），外生性 ANF，鉀管道活化劑或其他利尿劑在醫護人員根據特定疾人或疾病狀態決定而一起投服。

如本文中所揭示地使用 α - 形態治療可意指特定疾病之治病或預防性治療。

本發明還提供：

- (a) 包含 α - 形態， γ - 形態或水合 δ - 形態通式 (I) 化合物以及藥學上可接受稀釋劑或載體之藥學組成物。
- (b) α - 形態， γ - 形態或水合 δ - 形態通式 (I) 化合物，或其藥學組成物，其係供用為藥物。
- (c) α - 形態， γ - 形態或水合 δ - 形態通式 (I) 化合物，或其藥學組成物，其係供製造用以治療和抑制血管緊縮素轉化酶和／或鋅依賴性中性肽鏈內切酶 (E . C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1) 有關之疾病的藥物。
- (d) 如 (c) 中所述之用途，其中，疾病是心臟血管疾

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

病，諸如，高血壓，先天性心臟衰竭，腎功能不全或青光眼。

(e) 治療動物 (包括人類) 之與抑制血管緊縮素轉化酶和 / 或鋅依賴性中性肽鏈內切酶 E . C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1 有關之疾病的方法，其包括投服前述動物以前述酶和 / 或前述肽鏈內切酶抑制數量之 α - 形態， γ - 形態或水合 δ - 形態通式 (I) 化合物或其藥學組成物。

(f) 如 (e) 中所述之方法，其中，疾病係如 (d) 中所述。

(g) 通式 (I) 化合物之鈉，鉀，銨或 (C₁ - C₄ 烷基) 銨塩。

(h) γ - 形態通式 (I) 化合物。

(i) 水合 δ 形態通式 (I) 化合物。

(j) 通式 (X I I) 化合物，唯其先決條件為 P¹ 不為苄氧羰基，(當 P²，P³ 和 P⁴ 各為第三丁基時)。

(k) 通式 (X I I I) 化合物，唯其先決條件為 P⁵ 不為苄氧羰基。

α - 形態之製備說明於下列實例中。

實例 1 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸， α - 形態

在乙酸乙酯中之 (S , S , S) - N - (1 - [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

3 - (N⁶ - 苄氧羰基 - N² - 甲烷磺醯胺基) - 2 - 羧基丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸溶液 (1190 ml) (一部份溶液係依製備 9 之方法製得且包含 219 g 起始物) 和水 (503 ml) 中之氫氧化鈉 (23.1 g) 溶液一起搖晃。分離水層且在 414 kPa (60 Psi) 及室溫下，在 5 % Pd / C 催化劑 (20 g) 上氫化反應 5 小時。再濾除催化劑且用 5 N 氫氯酸水溶液調節至 pH 4 且沉澱出白色固體。在室溫下粒化 18 小時之後，過濾固態產物，用水洗滌且乾燥而得白色固態標題化合物 (124.4 g)，
mp. 248 - 250 °C。實測值：C，53.47；
H，7.25；N，9.50。C₂₆H₄₀N₄O₉S：理論值：C，53.41；H，6.90；N，9.58 %。

實例 2：

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸，α - 形態

在 125 水 / 甲醇混合物 (18 ml) 或 1 : 10 水 / 丙酮混合物 (33 ml) 中之 (S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N₂ - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸水合物 (δ - 形態，見製備之) (3.0 g) 溶液在室溫下攪拌 3 天。過濾收集所得固體且乾燥而得白色固態標題化合物，mp. 246 - 8 °C (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

甲醇水溶液方法)，m. p. 242 - 3 °C (丙酮水溶液方法)。

實例 3：

(S, S, S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸, α - 形態

將 (S, S, S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸, γ - 形態 (見製備 4, 5, 7 和 8) (0.5 g) 溶入水 (4 ml) 中並加入甲醇 (4 ml) 所得溶液在室溫下攪拌 17 小時。過濾收集白色固體並乾燥而得標題化合物 (0.43 g), m. p. 250 - 252 °C。

實例 4：

(S, S, S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸, α - 形態

(S, S, S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸, β - 形態 (見製備 1, 3 和 6) (0.5 g) 溶入水 (4 ml) 中並加入甲醇 (4 ml)。所得溶液在室溫下攪拌 17 小時。過濾收集所形成之白色固體並乾燥而得標題化合物 (0.43 g), m. p. 249 - 251 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

實例 5 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸 , α - 形態

於 1 , 4 - 二噁烷 (2 0 m l) 中之製備 1 2 化合物 (2 . 5 0 g , 3 . 2 0 m m o l) 溶液中加入 H C l 氣體飽和之 1 , 4 - 二噁烷溶液 (2 0 m l) 。 3 0 分鐘之後 , 初始之澄清溶液澱積為油狀物 , 其在室溫下攪拌 2 4 小時。加入水 (2 0 m l) 而得澄清溶液 , 其在室溫下攪拌 6 0 小時。在減壓下蒸發所得溶液而得油狀物 , 將其溶入水中並用氫氧化鈉水溶液鹼化至 p H 4 為止。在減壓下蒸發以移除溶劑且用甲醇粒化所得物質而得白中帶黃色固體 , 其利用過濾收集且再度漿化於水 (4 m l) 中過夜。過濾固體並乾燥而得標題化合物 (0 . 9 7 g) , m . p . 2 2 5 - 2 3 0 ° C 。 I R 和 P X R D 分析証明產物係為所要之 α - 形態。

實例 6 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸 , α - 形態

於 1 , 4 - 二噁烷 (1 8 m l) 中之製備 1 3 (化合物 (1 . 7 8 g) 溶液中加入 4 M 氫氯酸水溶液 (1 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

m l)。讓澄清黃色溶液在室溫下攪拌 60 小時，隨之，在 35 °C 下攪拌 18 小時。在減壓下移除溶劑而得 5.42 g 物質，其中之 4.22 g 溶入水 (10 m l) 中，溶液用氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 4.0，用實例 1 化合物接種並於室溫下攪拌 18 小時。在減壓下濃縮所得澄清溶液至體積約為 10 m l，用甲醇 (15 m l) 稀釋且粒化 48 小時。過濾收集固體且乾燥而得標題化合物 (1.25 g)，m.p. 232 - 235 °C。IR 及 P X R D 分析證明產物係為所要之 α - 形態。

實例 7：

(S, S, S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酞胺酸， α - 形態

於乙酸乙酯 (27 m l) 中之 (S, S, S) - N - (1 - [3 - (N⁶ - 苄氧羰基 - N² - 甲烷磺醯胺基) - 2 - (第三丁氧羰基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) - O⁴ - 第三丁基酞胺酸第三丁酯 (13.3 g, 15.0 mm o l) 冷卻 (10 °C) 溶液中加入乙酸乙酯 (70 m l) 中之 5.1 M 氫氯酸溶液 (3.57 mm o l H C l)。30 分鐘後，初始澄清之溶液澱積為焦油。在室溫下攪拌混合物 18 小時。從焦油傾出澄清溶液且用乙酸乙酯 (75 m l) 碾磨焦油而得粘滑固體。傾析及碾磨重複 5 次而得吸濕性固體，將其溶入水 (12 m l) 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

所得水溶液用乙酸乙酯洗滌 2 次，用氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 4.0，用實例 1 化合物接種並於 45 - 50 °C 下攪拌 42 小時。過濾收集中帶黃色固體，用水及丙酮洗滌且乾燥而得標題化合物 (1.95 g)，m.p. 237 - 238 °C。

I R 和 P X R D 分析証明產物係爲所要之 α - 形態。

以下製備說明 α - 形態合成中所用某些中間體化合物之製備。

製備 1：

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸， β - 形態

在 9 : 1 乙醇 / 水混合物 (2.25 l) 中之 (S , S , S) - N - (1 - [3 - (N⁶ - 苄氧羰基 - N² - 甲烷磺醯胺基) - 2 - 羧基丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸 (見製程 9) (371 g) 溶液在 414 k P a (60 P s i) 及室溫下，在 10 % P d / C 催化劑 (37.0 g) 上氫化反應 4 小時。過濾催化劑且蒸發濾液而留下粗產物，泡沫物。此一物質用丙酮 (3.13 l) 攪拌 24 小時而得白色不定形固態標題化合物 (283 g)。實測值：C，52.97；H，7.02；N，8.97。[C₂₆H₄₀N₄O₉S 理論值：C，53.41；H，6.90；N，9.58 %。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

製備 2 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸 , 水合物 (δ - 形態)

將乙酸乙酯 (1 3 0 0 m l) 中之 (S , S , S) - N - (1 - [3 - (N⁶ - 苄氧羰基 - N² - 甲烷磺醯胺基) - 2 - 羧基丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸 (見製備 9) (3 5 1 g) 溶液加至水 (3 8 5 m l) 中並於 4 1 4 k P a (6 0 P s i) 及室溫下 , 在 5 % 鈀 / 碳催化劑 (3 5 g) 上氫化反應 2 0 小時。過濾催化劑 , 分離水層且在減壓下濃縮至少體積。將粘稠溶液傾入甲醇 (2 . 8 5 l) 中並於室溫下攪拌 1 8 小時 , 於此期間緩緩沉澱出固體。固體在 5 - 1 0 ° C 下粒化 2 小時 , 過濾 , 用甲醇洗滌且乾燥而得標題化合物 , 白色固體 (1 7 8 . 1 g) , m . p . 1 6 8 - 1 7 1 ° C 。實測值 : C , 5 1 . 3 7 ; H , 7 . 4 7 ; N , 9 . 0 6 。

$C_{26}H_{40}N_4O_9S \cdot xH_2O$ (式中 , $x = 1$) , 理論值 : C , 5 1 . 8 1 ; H , 7 . 0 2 ; N 9 . 3 0 % 。水含量 = 3 . 6 重量 % (Karl Fisher 分析) ($x = 1$, 理論值 : 3 . 0 重量 %) 。

製備 3 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N²

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

— 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸 , β - 形態

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸水合物 (δ - 形態 , 見製備 2) (20 . 0 g) 溶入室溫下水 (250 ml) 中澄清溶液使用固態二氧化碳 / 丙酮浴冷凍。固態塊體經冷凍乾燥而得標題化合物 (白色固體 , 19 . 0 g) 。此一物質在 155 - 170 °C 。

製程 4

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸 , γ - 形態

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸 , γ - 形態

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸水合物 (δ - 形態 , 見製備 2) (1 . 0 g) 與正丙醇或乙腈 (10 ml) 一起在室溫下攪拌 24 小時。在每一情況下 , 過濾收集所得白色固體且乾燥而得標題化合物 , m . p . 172 - 176 °C 。

製備 5 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸 , γ - 形態

將 (S , S , S) - N - ((1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸水合物 (δ - 形態 , 見製備 2) (8 4 7 . 0 g) 溶入水 (7 6 2 m l) 中且用丙酮 (1 0 l) 稀釋溶液。將此一溶液緩緩加至室溫下之經遽烈攪拌丙酮 (1 8 . 0 5 l) 中並沉澱出白色固體。混合物在室溫下攪拌 1 8 小時, 過濾收集固體, 用丙酮洗滌且乾燥而得標題化合物, 白色固體 (7 7 5 g) , m . p . 1 7 9 - 1 8 1 °C。實測值: C 5 3 , . 4 2 ; H , 6 . 8 8 ; N , 9 . 3 7 ; S , 5 . 4 9 。 C₂₆H₄₀N₄O₉ 理論值: C , 5 3 . 4 1 ; H , 6 . 9 0 ; N , 9 . 5 8 ; S , 5 . 4 8 %。

製備 6 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸 , β - 形態

將 (S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸 , γ - 形態 (見實例 1 - 4) (4 . 0 g) 加至水 (2 0 0 m l) 中且於 9 0 - 9 5 °C 下攪拌混合物 3 0 分鐘。過濾不可溶物質, 濾液用水 (5 0 m l) 進一步稀釋且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

冷卻至室溫。過濾移除輕微模糊物之後，澄清濾液使用固態二氧化碳／丙酮浴冷凍。所得固態塊體經冷凍乾燥而得標題化合物，白色固體 (3 . 0 g)。此一物質在 1 5 5 - 1 6 5 °C 溫度範圍內緩緩分解。

製備 7 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸 , γ - 形態

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸 , β - 形態 (見製備 1 , 3 和 6) (0 . 3 g) 漿化於丙酮 (1 5 m l) 中且攪拌 5 天。過濾收集所得白色固體且於減壓下乾燥而得標題化合物 (0 . 2 6 g)。

製備 8 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸 , γ - 形態

將 (S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸 , β - 形態 (見製備 1 1 , 3 和 6) (0 . 3 g) 漿化於正丙醇 (1 0 m l) 中並攪拌 5 天。所得白色固體利用過濾收集且於減壓下乾燥而得標題化合物 (0 . 2 6 g)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

， m . p . 1 7 5 - 1 8 0 ° C .

製備 9 :

(S , S , S) - N - (1 - [3 - (N⁶- 苄氧羰基 - N²- 甲烷磺醯胺基) 2 - 羧基丙基] - 1 - 環戊基羰基) 酪胺酸

將 (S , S , S) - N - (1 - [3 - (- N⁶- 苄氧羰基 - N²- 甲烷磺醯胺基) - 2 - (第三丁氧羰基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) - O⁴- 第三丁基酪胺酸第三丁酯 (4 0 4 g) 溶入二氯甲烷 (8 . 0 m l) 中。

逐一部份地加入茴香醚 (7 6 9 g) 後，再於約 1 0 分鐘內逐滴加入三氟乙酸 (1 . 1 5 8 k g) 。一旦加完之後，在 3 5 ° C 下攪拌反應 6 小時後，再於室溫下攪拌過夜。加入水 (1 0 0 0 m l) 而形成 3 層。綜合頂和底層，溶入乙酸乙酯 (2 l) 中且所得溶液用食鹽水洗滌。有機層和食鹽水混合，調節 p H 至 3 且分離各層。形成 3 層。分離有機層，溶入乙酸乙酯中並用飽和重碳酸鈉水溶液 (1 . 6 l) 及食鹽水 (0 0 . 5 l) 萃取。綜合水層用乙酸乙酯洗滌，再酸化並用乙酸乙酯萃取而得標題化合物之乙酸乙酯溶液 (1 . 5 4 l) 。此一溶液係直接使用 (例如，見實例 1) 或經移除溶劑而得標題化合物。

製備 1 0 :

(S) - N⁶- 苄氧羰基 - N²- 甲烷磺醯胺基賴胺酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

(S) - N⁶ - 苄氧羰基賴胺酸 (1 . 5 k g) 漿化於二氯甲烷 (7 . 5 l) 中並於 1 0 分鐘內加入一氯三甲基甲矽烷 (1 . 3 6 l) 。混合物在回流下加熱 3 0 分鐘而得溶液，並先經冷卻至 3 °C 後，再以保持溫度低於 2 5 °C 之速率同時加入二異丙基乙胺 (1 . 8 7 l) 及甲烷磺醯氯 (4 3 5 m l) 。反應經攪拌 2 . 5 小時後，傾入 2 M 氫氯酸水溶液中。分離各層而二氯甲烷層用 2 M 氫氯酸水溶液，隨之，用水洗滌。在減壓下移除溶劑並用乙酸正丁酯取代。冷卻溶液並過濾收集所得晶狀物質，用乙酸正丁酯洗滌且於減壓下乾燥而得標題化合物 (1 . 6 3 k g) ， m . p . 8 3 . 5 - 8 4 °C 。 $[\alpha]_D^{25} = 13.4^\circ$ (c = 1 , 甲醇) 。實測值：C , 5 0 . 2 3 ; H , 6 . 4 0 ; N , 7 . 7 6 。 C₁₅H₂₂N₂O₆S : 理論值：C , 5 0 . 2 7 ; H 6 . 1 9 ; N , 7 . 8 2 % 。

¹H NMR (3 0 0 M H z , d₆-DMSO) : δ = 1 . 2 3 - 1 . 7 8 (6 H , m) , 2 / 8 5 (3 H , s) , 2 . 9 8 (2 H , q) , 3 . 8 0 (1 H , d t) , 5 . 0 0 (2 H , s) , 7 . 2 5 (1 H , t) , 7 . 3 0 - 7 . 4 3 (5 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , d) 。

製備 1 1 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 第三丁氧羰基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) - O⁴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

— 第三丁基酪胺酸第三丁酯

於工業用甲基化酒精 (1 . 0 ℓ) 中之 (S , S , S) - N - (1 - [3 - (N⁶- 苄氧羰基 - N²- 甲烷磺醯胺基) - 2 - (第三丁氧羰基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基) - O⁴- 第三丁基酪胺酸第三丁酯 (48 . 64 g , 54 . 8 mm o ℓ) 溶液中加入 5 % P d / C (5 g) (水潤濕) 且於 345 - 414 k P a (50 - 60 P s i) 及室溫下氫化混合物 19 小時。過濾移除催化劑之後，所得溶液在減壓下濃縮而得標題化合物，無色油 (46 . 56 g) ，其包含乙醇。

¹H N M R (300 M H z , C D C l ₃) : δ
 1 . 27 (9 H , s) , 1 . 41 (9 H , s) ,
 1 . 44 (9 H , s) , 1 . 45 - 1 . 62 (14 H ,
 寬 m) , 1 . 8 - 2 . 05 (4 H , 寬 m) , 2 . 21 (2 H , m) , 2 . 72 (2 H , t) , 2 . 79 (3 H ,
 寬峰) , 2 . 96 (3 H , s) , 3 . 1 (2 H , m) ,
 3 . 59 (1 H , m) , 3 . 96 (1 H , t) ,
 4 . 73 (1 H , m) , 6 . 43 (1 H , d t) ,
 6 . 89 (2 H , d t) , 7 . 09 (2 H , d t) ,
 7 . 51 (1 H , d t) p p m .

製備 12 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 第三丁氧羰基 - 3 -
(N⁶- 甲磺基 - N²- 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

基羰基) - O⁴ - 第三丁基酪胺酸第三丁酯

乙酸中之甲醯乙酸酐經冷卻 (0 °C) 溶液 (由綜合 45 . 3 m l 乙酸酐與 22 . 8 m l 甲酸，加熱所得溶液至 50 - 60 °C 經 15 分鐘，再冷卻至 0 °C 而製成) 在 10 分鐘內加至 0 °C 下，甲酸 (33 . 7) 中之製備 11 化合物 (27 . 3 g , 36 . 3 m m o l) 溶液中。溫熱溶液至室溫共於室溫下攪拌 45 分鐘，再驟熄至冰上。所得混合物用氫氧化鈉水溶液中和並用二氯甲烷萃取 (x 2)。綜合有機層用食鹽水洗滌 2 次且於減壓下蒸發而得標題化合物，黃色泡沫 (28 . 0 g)。

¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ

1 . 26 (9 H , s) , 1 . 41 (18 H , s) ,
1 . 45 - 2 . 03 (16 H , 寬峰) , 2 . 23 (2 H , 寬 m) , 2 . 97 (3 H , s) , 3 . 08 (2 H , m) ,
3 . 28 (2 H , m) , 3 . 51 (1 H , m) ,
3 . 98 (1 H , 寬 m) , 4 . 73 (1 H , q) ,
5 . 57 (1 H , 寬 d t) , 5 . 91 (1 H , 寬峰) ,
6 . 32 (1 H , d t) , 6 . 90 (2 H , d t) ,
7 . 08 (2 H , d t) , 7 . 29 (1 H , 寬峰) ,
8 . 17 (1 H , s) p p m .

製備 13 :

(S , S , S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N⁶ - 甲醯基 - N² - 甲烷磺醯胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羰基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

1) 酪胺酸

於二氯甲烷 (4 . 8 m l) 中之製備 1 2 化合物 (2 . 7 1 g , 3 . 4 6 m m o l) 經冷卻 (0 ° C) 溶液中加入三氟乙酸 (4 . 8 m l) 。讓反應溫熱至室溫且攪拌 2 4 小時。混合物再於減壓下濃縮而得標題化合物，固體 (2 . 4 g) ， m . p . 5 6 - 6 0 ° C 。

^1H NMR (3 0 0 M H z , d_6 -DMSO) : δ
 1 . 2 - 1 . 6 (1 4 H , 寬 m) , 1 . 7 1 - 1 . 8 6 (3 H , m) , 1 . 8 6 - 1 . 9 9 (1 H , m) ,
 2 . 2 8 - 2 . 4 1 (1 H , m) , 2 . 7 8 (3 H , s) , 2 . 8 - 3 . 0 9 (4 H , m) , 3 . 1 2 -
 3 . 2 5 (2 H , m) , 3 . 7 (1 H , m) , 4 . 3 5 (1 H , m) , 6 . 6 (2 H , d t) , 6 . 9 8 (2 H , d t) , 7 . 2 5 (1 H , d t) , 7 . 5 0 (1 H , d t) , 7 . 9 1 (2 H , m) , 7 . 9 7 (1 H , s)
 p p m 。

利用 I R , P X R D 和 D S C 分析法以及利用熔點測定法定出 α - , γ - 和 δ - 形態之特徵

a) 紅外線光譜 (I R)

不同形態之紅外線光譜係以 nujol 調合物，使用 Nicolet 800 FT-IR 光譜計測得。每一形態之吸收譜帶波數 ([cm^{-1}]) 列於表 1 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

表 1

α - 形態	β - 形態	γ - 形態	δ - 形態
3407*			3667*
3386*	3384	3377	3425*
3223		3240	3380
3153			3287
			3137
	1708		3098
1699			1709
			1673*
1652*		1665*	
	1638	1639	1637
1626	1615		1619
1594	1595	1594	1596
			1568
			1556
	1533	1527	
1516	1516	1518	1516
		1494*	
1457 (nujol)	1458 (nujol)	1457 (nujol)	1458 (nujol)
		1443	1448
			1419
	1396		1390
1377 (nujol)	1378 (nujol)	1377 (nujol)	1378 (nujol)
			1356
1344		1344	
1334			1338
		1321	
1317	1313	1304	1300
			1270
1267		1254	
1241	1245		1249
1228			1229
1210			

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

表 1 (續)

α - 形態	β - 形態	γ - 形態	δ - 形態
1164	1172	1195	1198
1151*		1178	1174
		1162	
1137	1144	1143	1141
1118		1111	
1109	1106		1108
1093		1098	1091
1074			1075
			1064
1045		1046	1045
		1031	1033
1019		1012	1019
1003			1001
981	980		985
		972	
965		962	962
		945	941
		932	
911		907	909
897*			
	889		889
		879	877
862		849	841
	830		822
818		815	
800	808	806	807
		780	
778			
762			763
		753	744
	737		732
721	721	729	721
	665		
655		658	655

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

各種形態之代表性紅外線光譜示於附圖 1 A , 1 B , 2 A , 2 B , 3 A , 3 B , 4 A 和 4 B 中。

(b) 粉末 X - 射線繞射 (P X R D)

各種形態之粉末之 X - 射線繞射圖形係使用 Siemens D500 繞射計 (其在 40 k V / 30 m A 下操作並使用石墨單色計 ($\lambda = 0.15405 \text{ nm}$) 過濾之銅輻射以及閃爍式計數偵測器) 測得。每一形態之電子束強度 (beam intensity , 為角度 2θ 之函數) 係在 2° 至 45° 範圍內 , 使用步階式掃描模式 (在 0.03° 2θ 步階間隔下計數 6 秒鐘) 記錄。圖形中所見及之每一形態的主峰 (角度 2θ) 列於表 2 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

表 2

α - 形態	β - 形態	r - 形態 尖 峰	δ - 形態 尖 峰
7.5 8.9 9.9 11.6 15.6 17.2, 17.5 18.0 20.2 22.1 23.3	 中 心 在 11 和 20 之 寬 峰	9.0, 9.6 10.6 11.6 12.7 13.3 14.6 16.2 17.9 18.8 20.2 21.8	 10.5, 10.8 12.3 14.5 17.2, 17.6, 17.9 18.9 20.4 21.5 22.4 23.0, 23.1 24.7 27.1, 27.8 28.9

各種形態之代表性粉末 X - 射線繞射圖形示於附圖 5 - 8 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (37)

(c) 微分掃描卡計 (D S C)

每一形態之樣品 (約 5 m g) 使用 Perkin-Elmer 7 系列熱分析計，以 20 °C / 秒鐘之掃描速率下分析。每一形態之結果示於表 3 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

表 3

形 態	DSC分析總論
α - 形 態	在 248-259℃ 範圍內之尖銳吸熱。 260℃ 以上分解。
β - 形 態	在 60-130℃ 範圍內之寬廣吸熱。 在約 147℃ 微弱吸熱。 200℃ 以上分解。
γ - 形 態	在 176-186℃ 範圍內之尖銳吸熱。 在約 207℃ 下之尖銳放熱。 在約 213℃ 下之微弱吸熱。 在 250℃ 以上分解。
δ - 形 態	在約 162及約 166-168℃ 下尖銳吸熱。 在 200℃ 以上分解。

各種形態之代表性 D S C 溫度圖示於附圖 9 - 1 2 中。

(d) 熔 點 :

各種形態之熔點係利用熱階段顯微術，使用 Mettler
FP 5/FP52裝置，在 2 °C /分鐘之加速速率下測得。各種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (39)

形態熔解之代表性範圍示於表 4 中。

表 4

形態	在以下範圍內之尖銳熔點 (°C)
α - 形態	2 4 2 - 2 5 2
γ - 形態	1 7 0 - 1 8 5
δ - 形態	1 6 5 - 1 7 5

比較性研究

使用加工處理及吸濕性研究比較 α - 和 β - 形態。

(a) 加工處理研究

裝置好之片劑機器 (Manesty Machines Limited, F 3 型) 對施力及上打孔器移位 (upper punch displacement) 均經令人滿意地校正過。

校正時，安慰劑 Avicel (商標) / D C P (二元磷酸鈣) 摻合物在機器上使用 1 3 m m 平面型打孔器加工處理以測定技術之再現性。使用部份摻合物適當調整機器以獲致標的壓縮重量 1 4 0 0 m g) 及充份的硬度。2 0 單位

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

部份再各別稱重並載荷至機器之蹄鐵內。動力操作機器直到蹄鐵中之摻合物已耗竭而不再產生片劑為止。附圖 13 示上打孔器施加對 3 種 Avicel/DCP 安慰劑摻合物 (各 20 單位) 之片劑數量的函數圖形，而表 5 示 10 片最重片劑 (假定為最初產製之 10 片) 之平均重量與硬度。由附圖 13 中所示之數據可看出此一摻合物之整體過程是極具再現性的。在每次進行結束時發生之上打孔器施加降低可與蹄鐵中之摻合鐵數量減少而致模具之不良填裝有關。

表 5

此表示出使用 Avicel/DCP 安慰劑摻合物產生之片劑的平均重量與硬度

次數	平均重量 (mg)	標準重量	平均硬度 (kPa)	標準偏差
1	394.3	7.82	16.0	1.68
2	389.6	9.20	14.6	2.04
3	393.3	6.93	15.1	1.22

在測定技術再現性之實驗以後，包含 α - 形態或 β - 形態之摻合物分別根據以下組成製備： α - 或 β - 形態 (100 mg)，預膠凝澱粉 (40 mg)，二元磷酸金鈣

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 () 41

(無水級) (256 mg) 及硬脂酸鎂 (2 mg)。使用摻合 / 篩選 / 摻合方法製備 20 mg 摻合物 (在填充至機器上之前)。載荷為 100 mg，如先前經驗已示出的載荷愈大。則所遭遇之加工問題愈大。機器對摻合體作調節後，由特定摻合體，每一連續批體製得 50 片劑。

機器之完美性因 β - 形態摻合物之不良流動性質而愈形困難。儘管小心操控加工變數，但仍不可能維持兩摻合體間之上打孔器施力於定值，因此， β - 形態摻合體被壓縮至更大硬度。

二摻合體之上打孔器數據示於附圖 14 中。 β - 形態摻合體之上打孔器施力 (及片劑重量) 之大變化性伴隨著此一組成物在模具中之不均勻填裝。表 6 中之數據證明 β - 形態摻合體之加工處理更為困難且受到更大的易變性 (與使用 α - 形態組成物時相較之下)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (42)

表 6

此表示出包含 α - 和 β - 形態之摻合體在加工處理參數中之易變性

樣品	平均上 打孔器 施力 (kN)	標準 偏差	平均 片劑 重量 (mg)	標準 偏差	平均 硬度 (kP)	標準 偏差
α - 形態 摻合體	18.0	1.85	398	17.6	5.0	1.15
β - 形態 摻合體	23.2	7.07	446	48.7	18.5	4.69

每一摻合體後 10 顆片劑之經測定排斥力 (ejection force) 示於附圖 15 中。由 β - 形態形成之片劑需要更大之施力以從模具中移除它們。此一作用自行証明在片劑中係為從模具中被蹄鐵輕彈出 (flipped)。

所得數據証明 β - 形態之加工處理性質較 α - 形態差。 β - 形態具有低鬆密度 (磨裏密度 = $0.09\text{ g} / \text{m}^3$, α - 形態為 $0.36\text{ g} / \text{m}^3$) 以及不良流動性質且當將包含它之摻合體製為片劑時，會使片劑重量變化不定且需要高排斥力。在所有這些方面， α - 形態業經証明具有

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 () 43

較優異之性質而使其最適供藥學調製之用。

(b) 吸濕性研究

(i) α - 和 β - 形態之吸濕性係利用如下之重量分析評估。

分別將 α - 及 β - 形態之樣品放入在以下條件下之 Kilner (商標) 廣口瓶。

40 °C ; 40 °C 和 75 % RH (相對濕度) ; 以及 40 °C 和 95 % RH 。每一樣品之吸水力係在擇定之時間間隔後重複 3 次重量分析評估。

β - 形態之樣品貯於 40 °C / 75 % RH 或 40 °C / 95 % RH 下 1 天而產生形態變化。 β - 形態之樣品貯於 40 °C / 95 % RH 下 1 天而產生少的重量損失 (假定在因吸水而重量增加，隨之，形態變化後，濕氣喪失) 後，然而，貯於 40 °C / 75 % 、 RH 下之樣品增加 6 % 原始重量 (平均值) 。

附圖 16 示出由重量分析所得之結果。 α - 形態未發現係為吸濕性的。但是， β - 形態據發現在 40 °C / 75 % RH 下是極度吸濕性的。

(i i) α - 形態與 β - 形態之濕氣微量平衡實驗證明 α - 形態是不吸濕性的而 β - 形態是極度吸濕性的。 α - 形態與 β - 形態之樣品分別放在 40 °C 下之儀器中並讓其在特定樣品曝於較高濕度下之前與周圍達其平衡，在每一 (濕度增高間的平衡期間內) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

結果示於附圖 1 7 中。這些顯示出實驗期間內 β - 形態吸收多達 8 重量 % 之水 (參考原始體重) 。

進一步研究 β - 形態在高濕度下之形態變化而見及由極低鬆密度粉末轉形為緻密玻璃狀固體。

圖式簡單說明：

圖 1 A 為 α - 形態在氯化鈉片上之 n u j o l 調合物，以空氣為參考物之 I R 光譜 ($\nu = 4000 - 400$ cm^{-1}) ，

圖 1 B 為 α - 形態在氯化鈉片上之 n u j o l 調合物，以空氣為參考物之 I R 光譜 ($\nu = 2000 - 400$ cm^{-1}) ，

圖 2 A 為 β - 形態在氯化鈉片上之 n u j o l 調合物，以空氣為參考物之 I R 光譜 ($\nu = 4000 - 400$ cm^{-1}) ，

圖 2 B 為 β - 形態在氯化鈉片上之 n u j o l 調合物，以空氣為參考物之 I R 光譜 ($\nu = 2000 - 400$ cm^{-1}) ，

圖 3 A 為 γ - 形態在氯化鈉片上之 n u j o l 調合物，以空氣為參考物之 I R 光譜 ($\nu = 4000 - 400$ cm^{-1}) ，

圖 3 B 為 γ - 形態在氯化鈉片上之 n u j o l 調合物，以空氣為參考物之 I R 光譜 ($\nu = 2000 - 400$ cm^{-1}) ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

圖 4 A 為 δ - 形態在氯化鈉片上之 n u j o l 調合物，以氯化鈉片上之 n u j o l 為參考物之 I R 光譜 ($\nu = 4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$)，

圖 4 B 為 δ - 形態在氯化鈉片上之 n u j o l 調合物，以氯化鈉片上之 n u j o l 為參考物之 I R 光譜 ($\nu = 2000 - 400 \text{ cm}^{-1}$)，

圖 5 為 α - 形態之 P X R D，

圖 6 為 β - 形態之 P X R D，

圖 7 為 γ - 形態之 P X R D，

圖 8 為 δ - 形態之 P X R D，

圖 9 為 α - 形態之 D S C 溫度圖，

圖 10 為 β - 形態之 D S C 溫度圖，

圖 11 為 γ - 形態之 D S C 溫度圖，

圖 12 為 δ - 形態之 D S C 溫度圖，

圖 13 為 A v i c e l / D C P 安慰劑摻合體之上打孔器施力對片劑數目之函數圖形，

圖 14 為 α - 形態及 β - 形態摻合物之上打孔器施力對片劑數目之函數圖形，

圖 15 為 α - 形態及 β - 形態摻合體之排斥力 (K N) 對片劑數目的函數圖形，

圖 16 為 α - 形態及 β - 形態在 40°C 及不同相對濕度 (R H) 下之平均重量變化對時間的函數圖形，

圖 17 為 α - 形態及 β - 形態在 40°C 下並曝於較高相對濕度下之濕度吸收。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

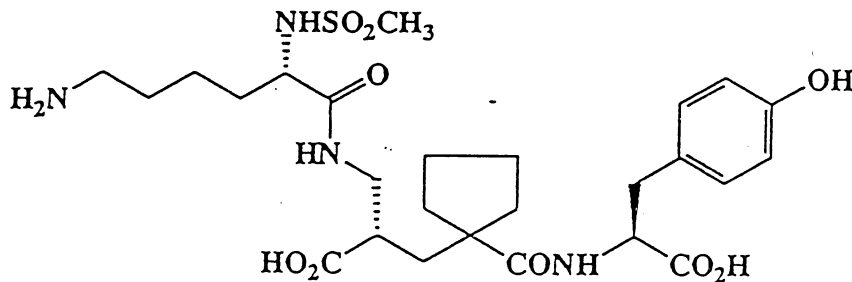
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

含有 γ - 多晶型形態或水合 δ - 形態 (S, S, S) - N - (1 - [2 - 羧基 - 3 - (N² - 甲烷磺醯胺基賴胺基胺基) 丙基] - 1 - 環戊基羧基) 酪胺酸之藥學組成物

本發明係關於下式所示化合物之晶狀， α - 多晶型形態：



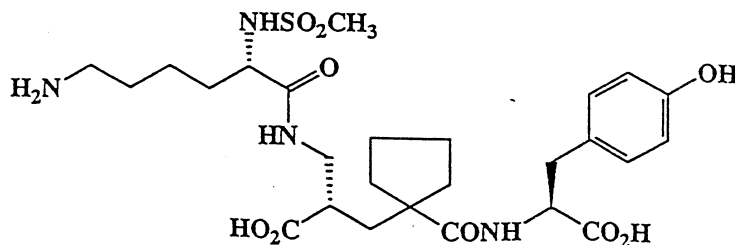
(I)

以及關於彼之製法，製備 α - 多晶型形態中使用之中間體，以及包含 α - 多晶型形態之組成物。

英文發明摘要(發明之名稱：)

Pharmaceutical compositions containing γ - polymorphic form or hydrated δ - form of (S,S,S)-N-(1-[2-carboxy-3-(N²-mesylylamino)propyl] -1-cyclopentylcarbonyl)tyrosine

The present invention relates to a crystalline, α -polymorphic form of a compound of the formula:-



(I)

and to processes for the preparation of, to intermediates used in the preparation of, to compositions containing and to uses of, the α -polymorphic form.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

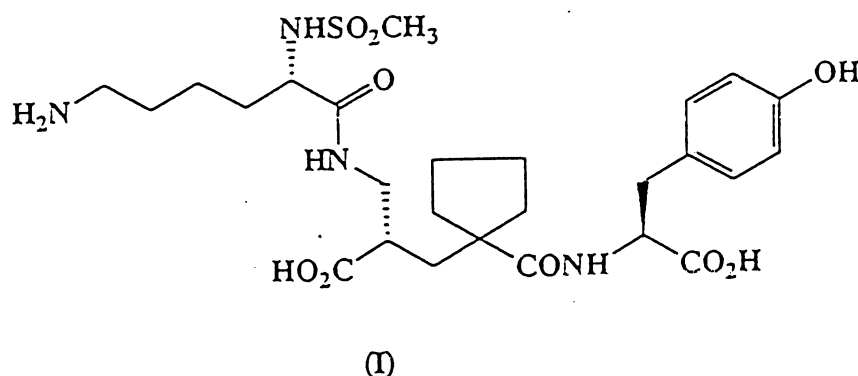
線

六、申請專利範圍

1 1 . 6 , 1 2 . 7 , 1 3 . 3 , 1 4 . 6 , 1 6 . 2 ,
1 7 . 9 , 1 8 . 8 , 2 0 . 2 及 2 1 . 8 ° 2 θ ,
以及藥學上可接受之稀釋劑或載體。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中所述之疾病是心臟血管疾病，諸如，高血壓，先天性心臟衰竭，腎功能不全或青光眼。

3 . 一種用於治療與抑制血管緊縮素轉化酶和／或鋅依賴性中性肽鏈內切酶 C . E . 3 . 4 . 2 4 . 1 1 . 有關之疾病之藥學組成物，其包含水合 δ - 形態式 (I) 化合物



此水合 δ - 形態式 (I) 化合物的特徵在於水含量為 1 - 7 重量 % (利用 Karl Fischer 分析測得)，且在 nujol 中之調合物的紅外線光譜顯示吸收譜帶為： $\nu = 3667$ ，
3425，3380，3287，3137，3098，
1709，1673，1637，1619，1596，
1563，1556，1516，1458 (nujol)，
1448，1419，1390，1378，(nujol)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

， 1 3 5 6 ， 1 3 3 8 ， 1 3 0 0 ， 1 2 7 0 ， 1 2 4 9
 ， 1 2 2 9 ， 1 1 9 8 ， 1 1 7 4 ， 1 1 4 1 ， 1 1 0 8
 ， 1 0 9 1 ， 1 0 7 5 ， 1 0 6 4 ， 1 0 4 5 ， 1 0 3 3
 ， 1 0 1 9 ， 1 0 0 1 ， 9 8 5 ， 9 6 2 ， 9 4 1 ，
 9 0 9 ， 8 8 9 ， 8 7 7 ， 8 4 1 ， 8 2 2 ， 8 0 7 ，
 7 6 3 ， 7 4 4 ， 7 3 2 ， 7 2 1 和 6 5 5 cm^{-1} ， 而且
 以使用石墨單色濾器 ($\lambda = 0.15405 \text{ nm}$) 過濾之
 銅輻射所得粉末 X - 射線繞射圖形顯示其主峰在於
 1 0 . 5 ， 1 0 . 8 ， 1 2 . 3 ， 1 4 . 5 ， 1 7 . 2 ，
 1 7 . 6 ， 1 7 . 9 ， 1 8 . 9 ， 2 0 . 4 ， 2 1 . 5 ，
 2 2 . 4 ， 2 3 . 0 ， 2 3 . 1 ， 2 4 . 7 ， 2 7 . 1 ，
 2 7 . 8 及 2 8 . 9 ° 2 θ ，

以及藥學上可接受之稀釋劑或載體。

4 . 如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物，其中所述之疾病是心臟血管疾病，諸如，高血壓，先天性心臟衰竭，腎功能不全或青光眼。

5 . 如申請專利範圍第 3 或 4 項之藥學組成物，其中該水合 δ - 形態式 (I) 化合物的水含量為 2 - 4 重量% (以 Karl Fischer 分析測得)。

圖 1B

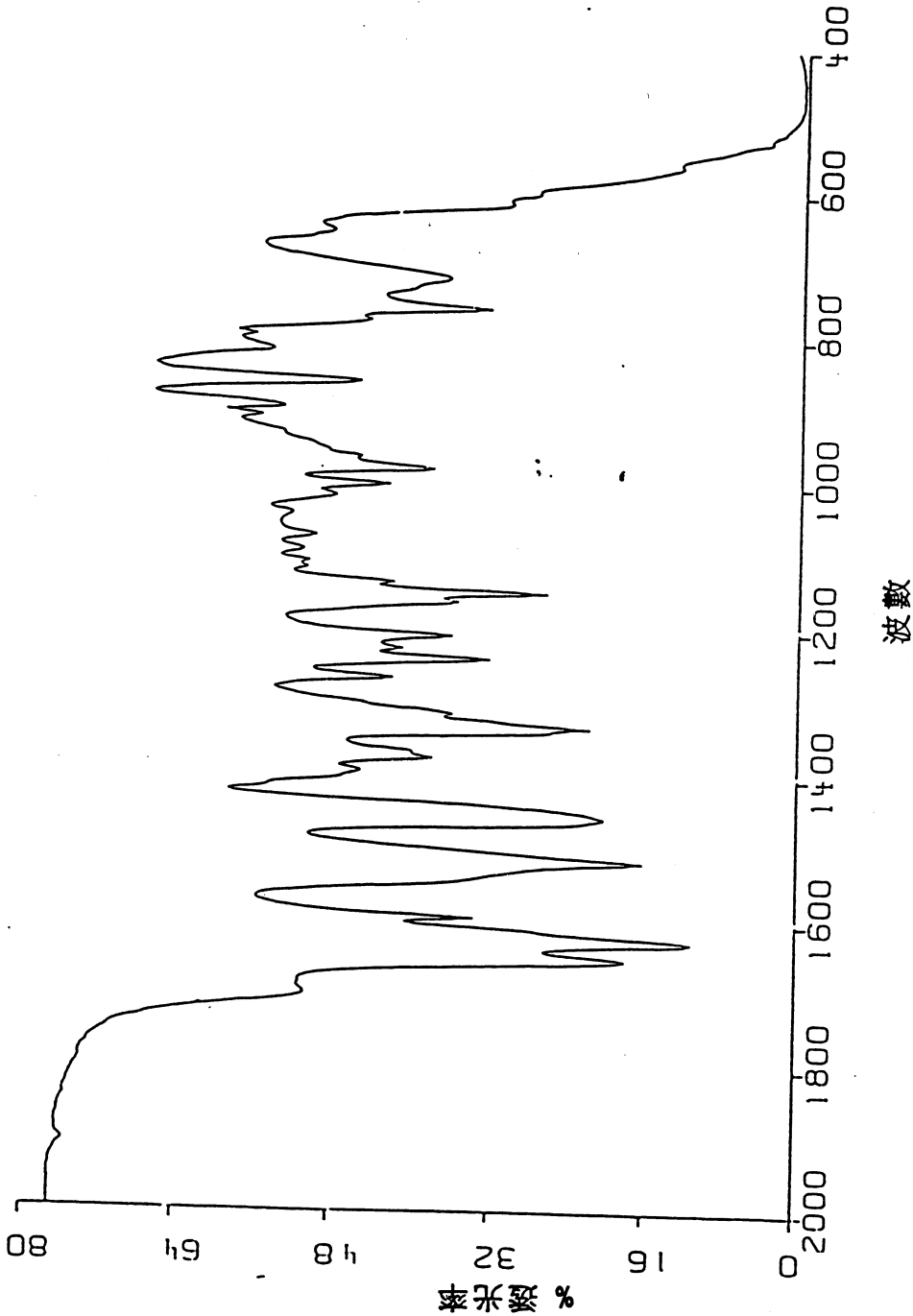


圖 2A

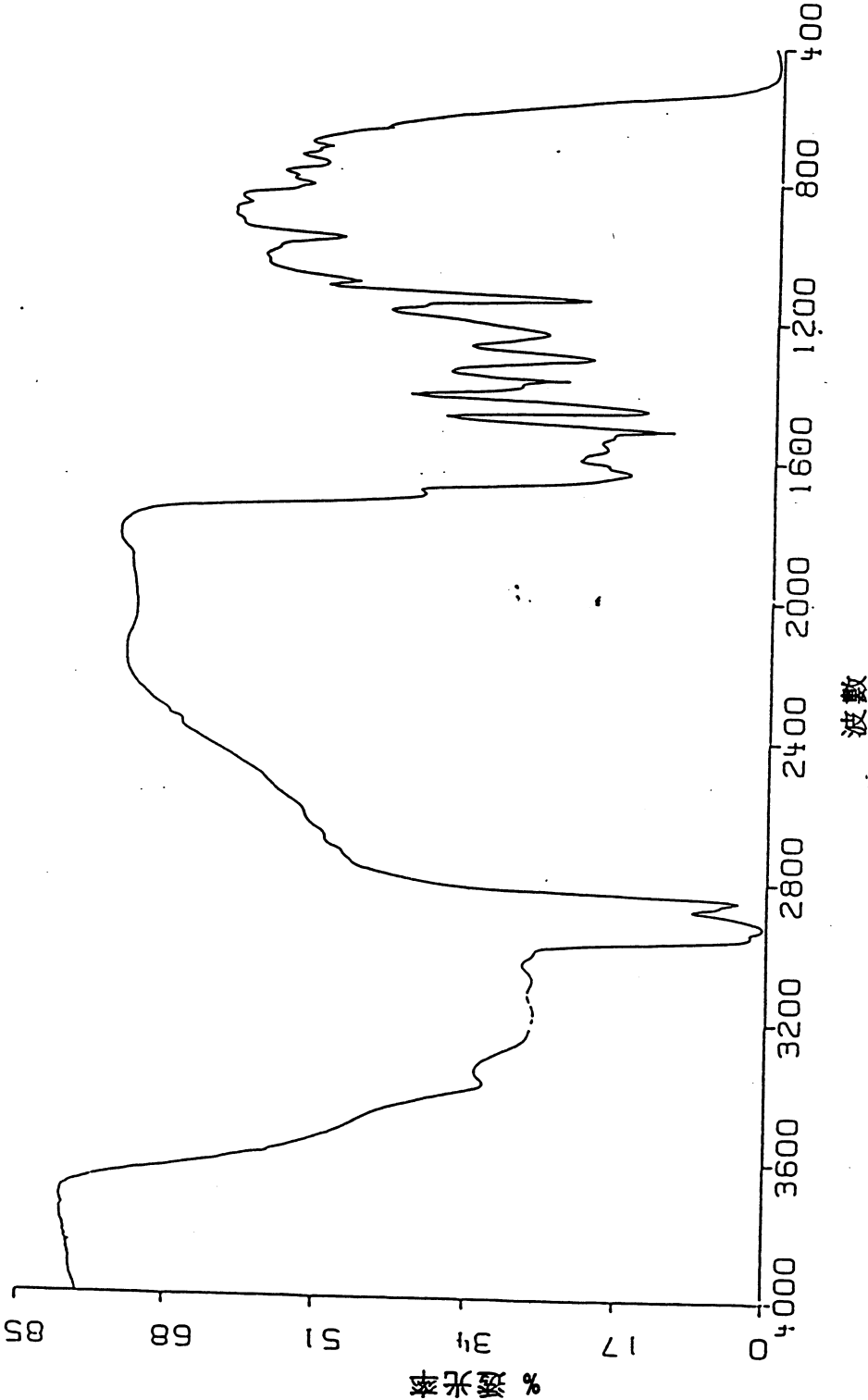


圖 2B

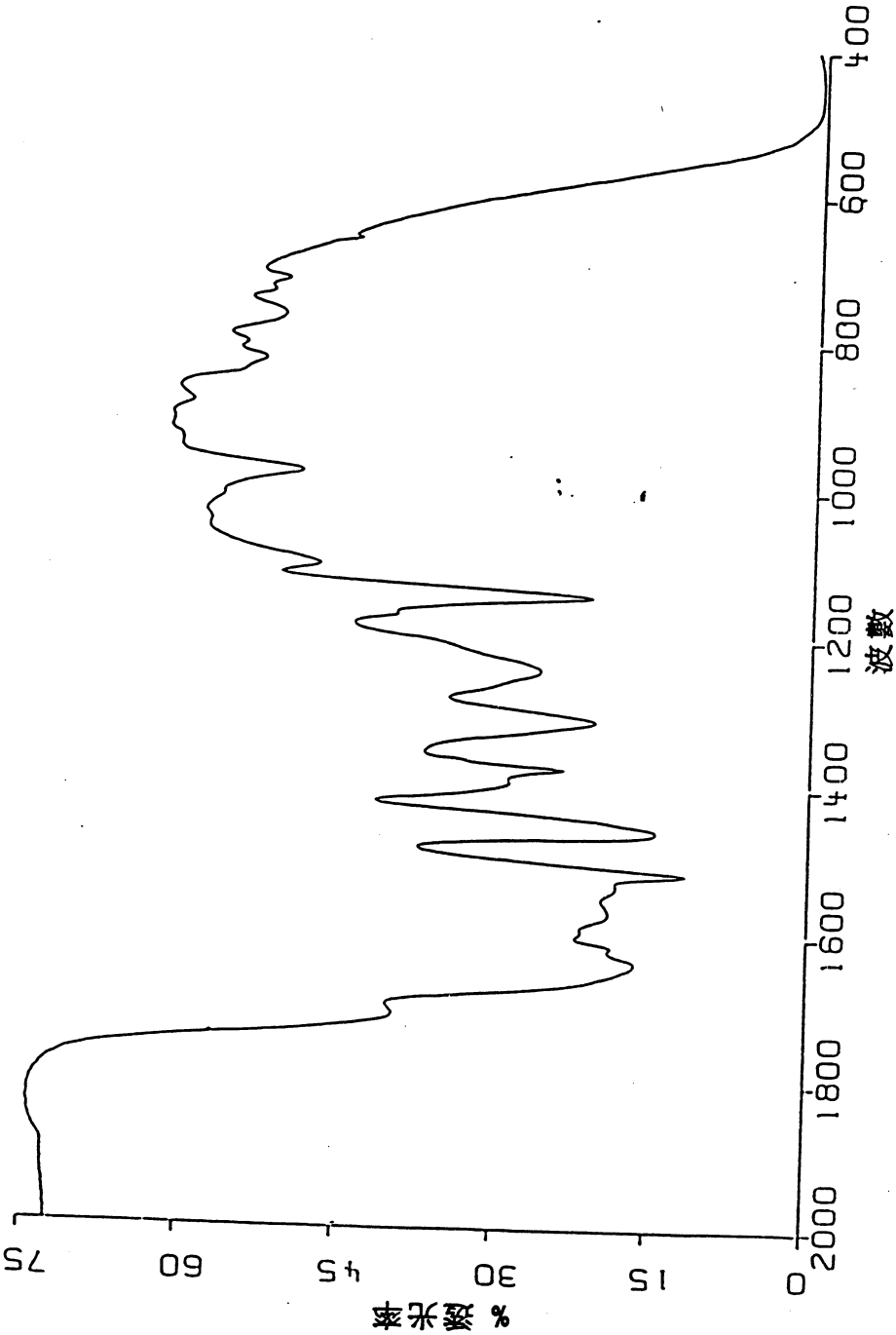


圖 3A

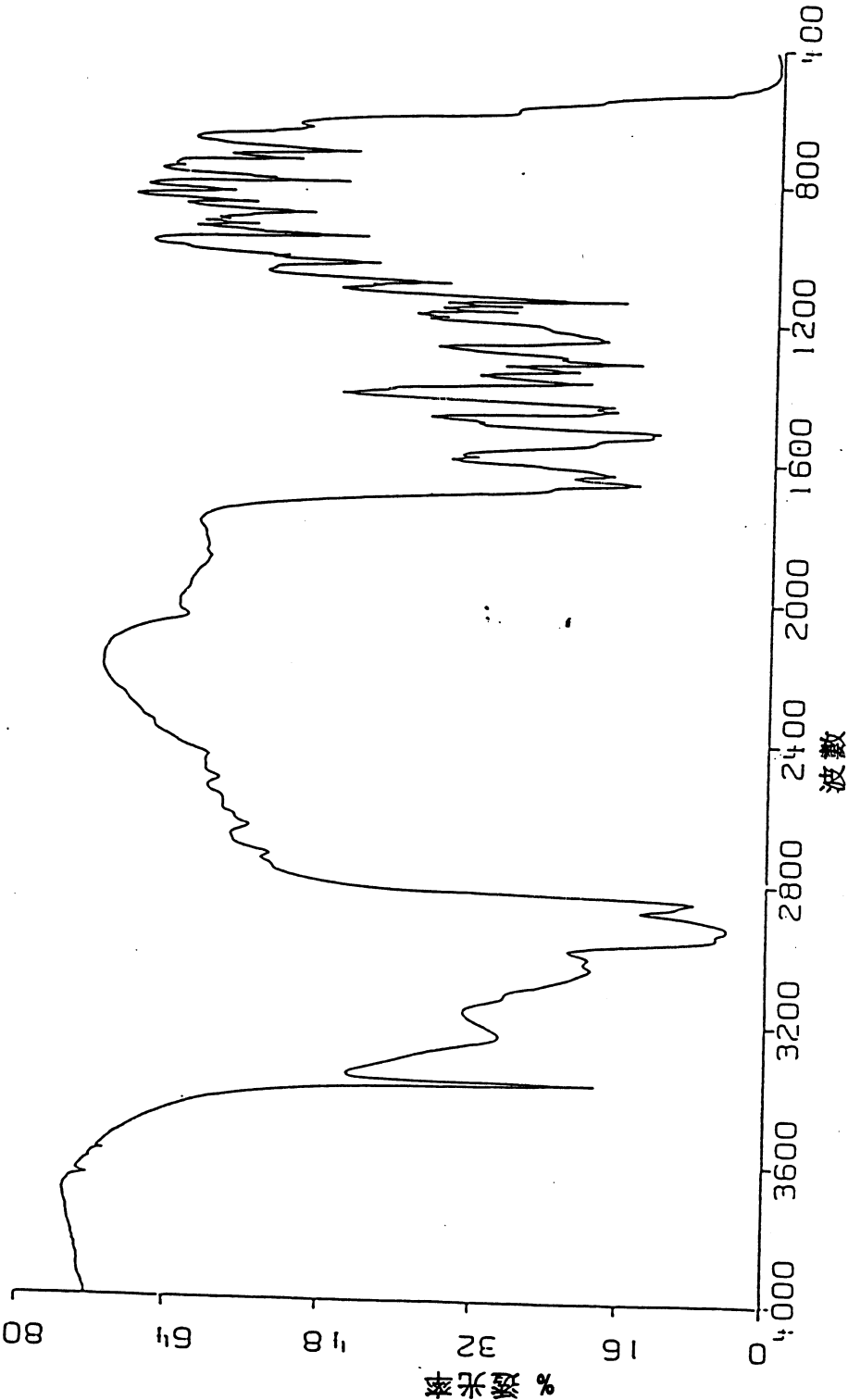
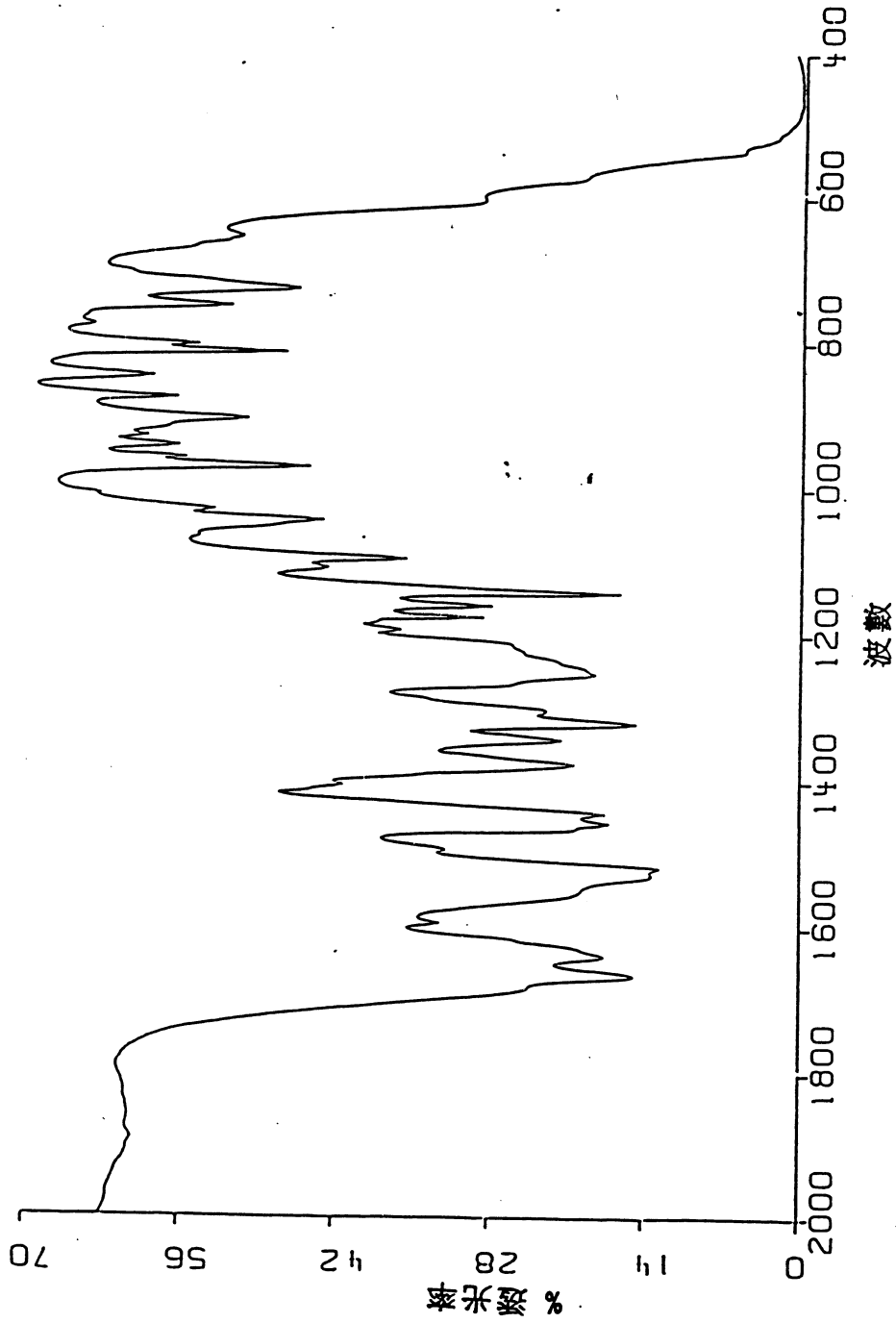


圖 3B



--7/21

图 4A

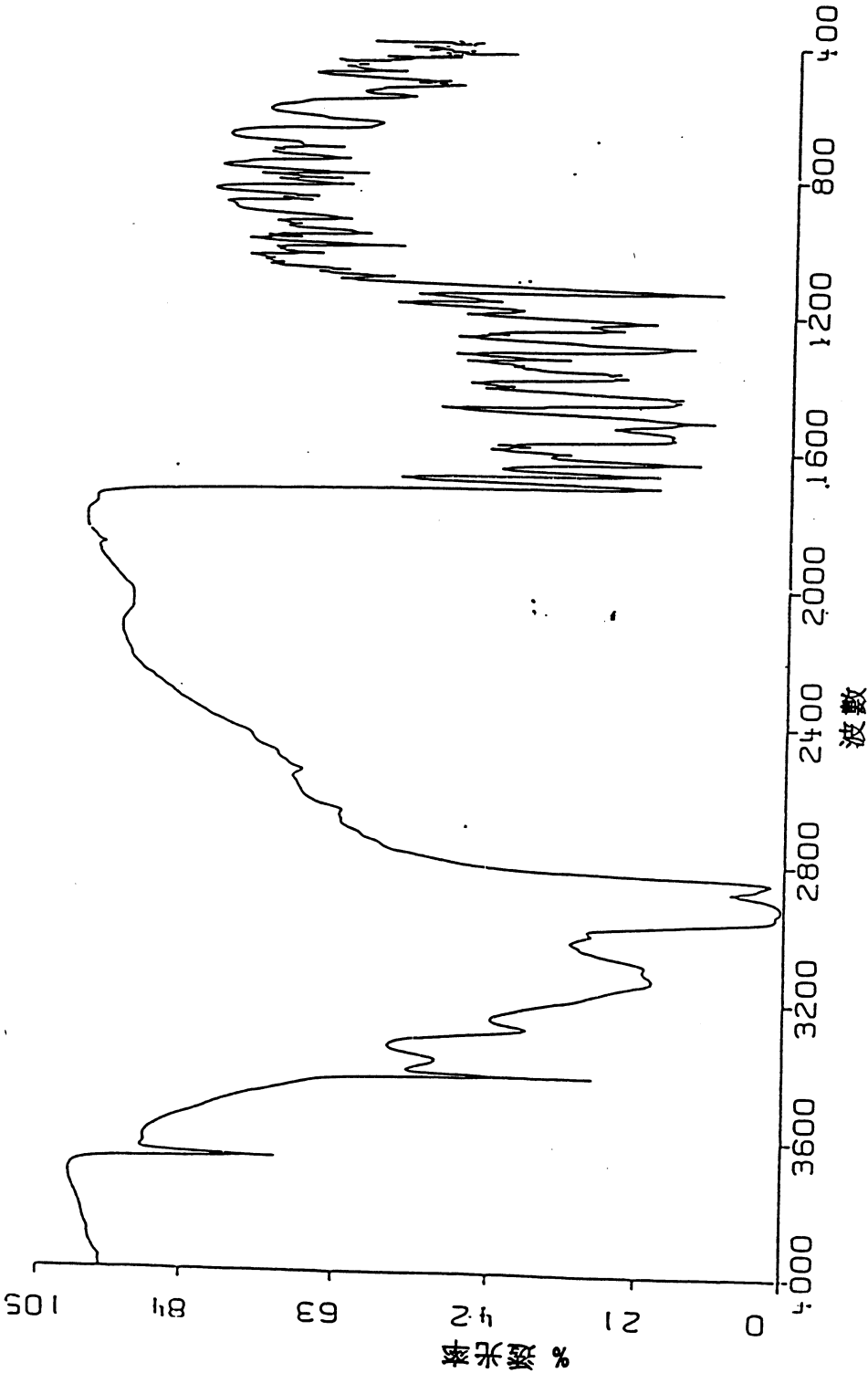
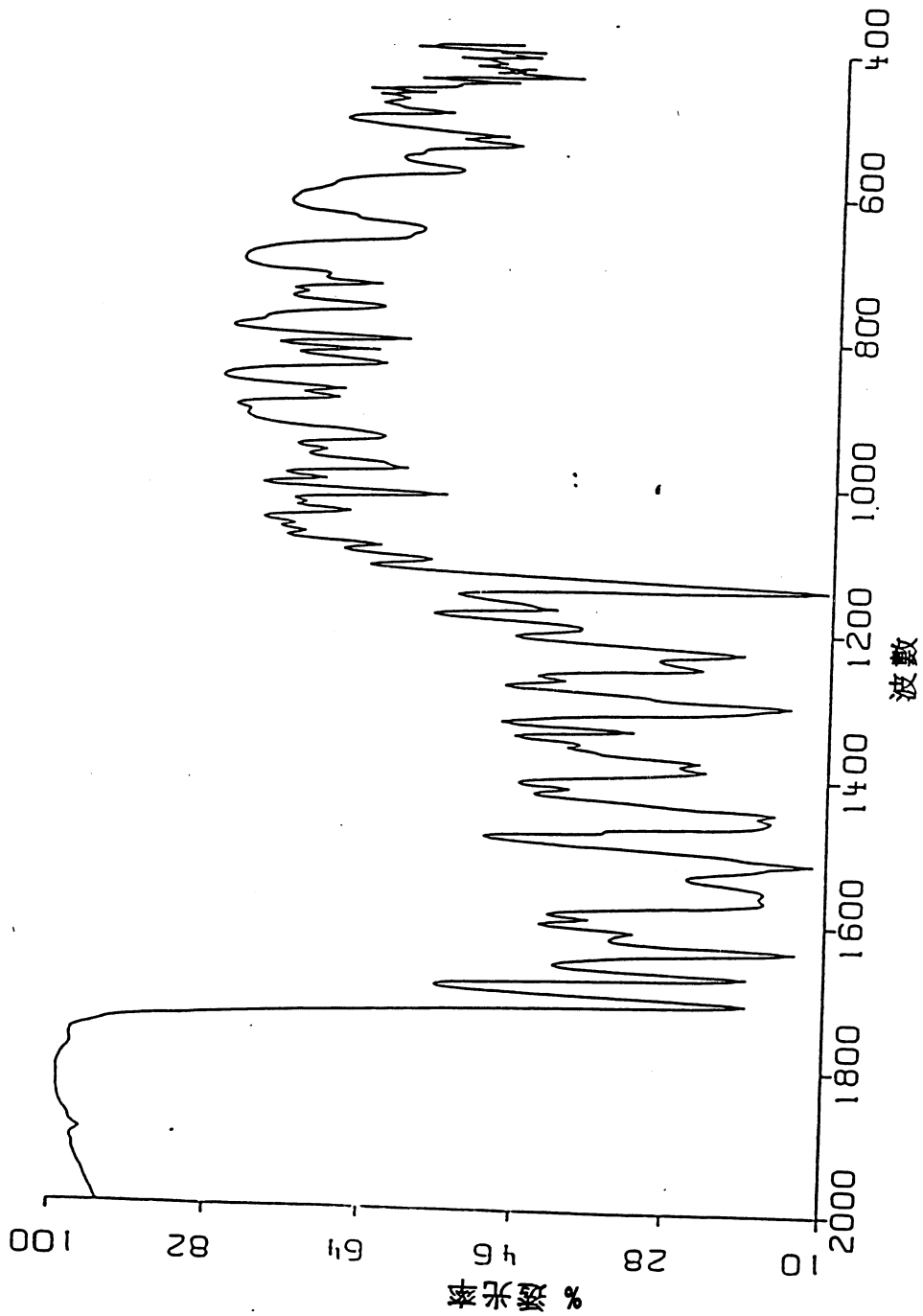
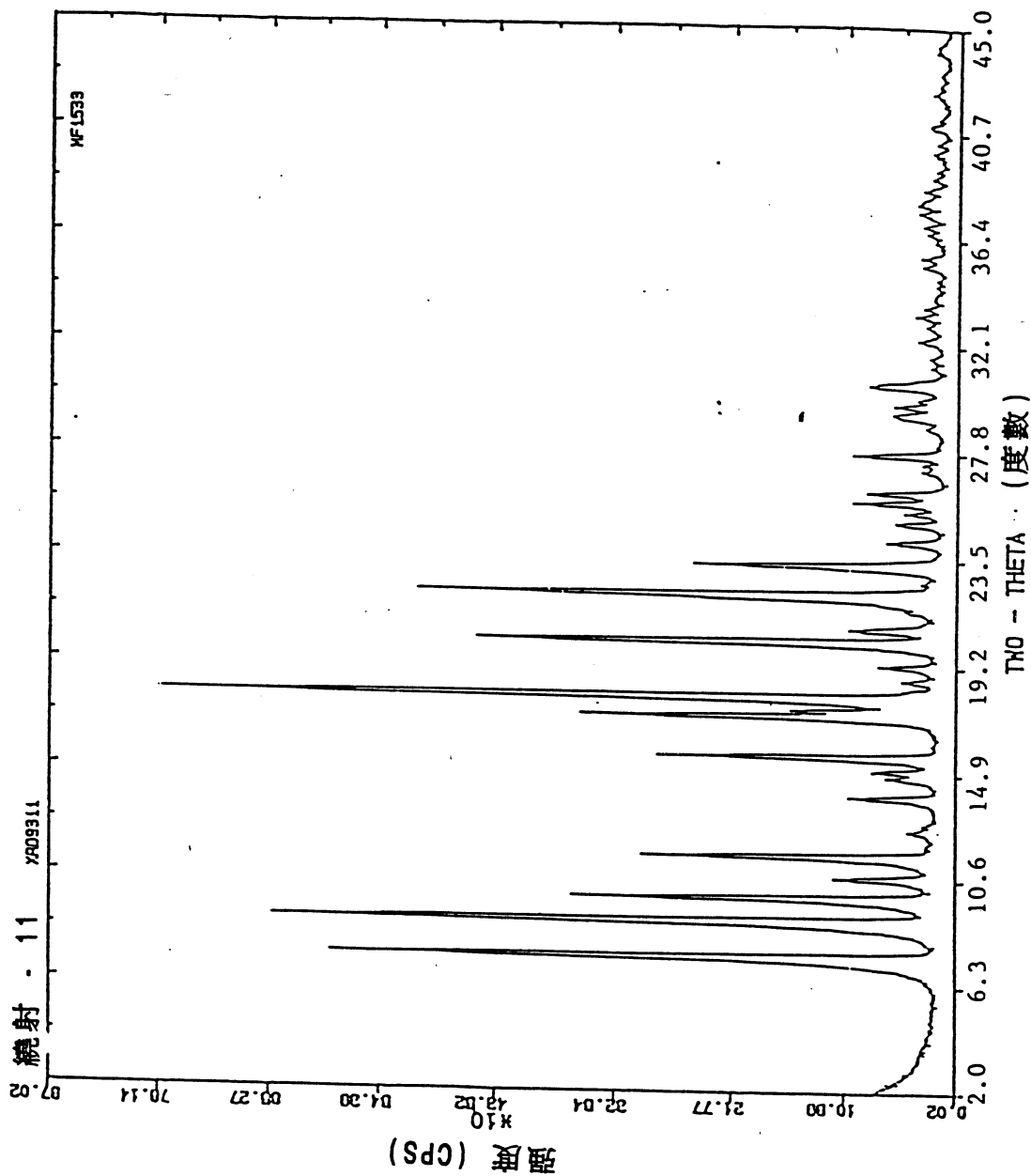


圖 4B



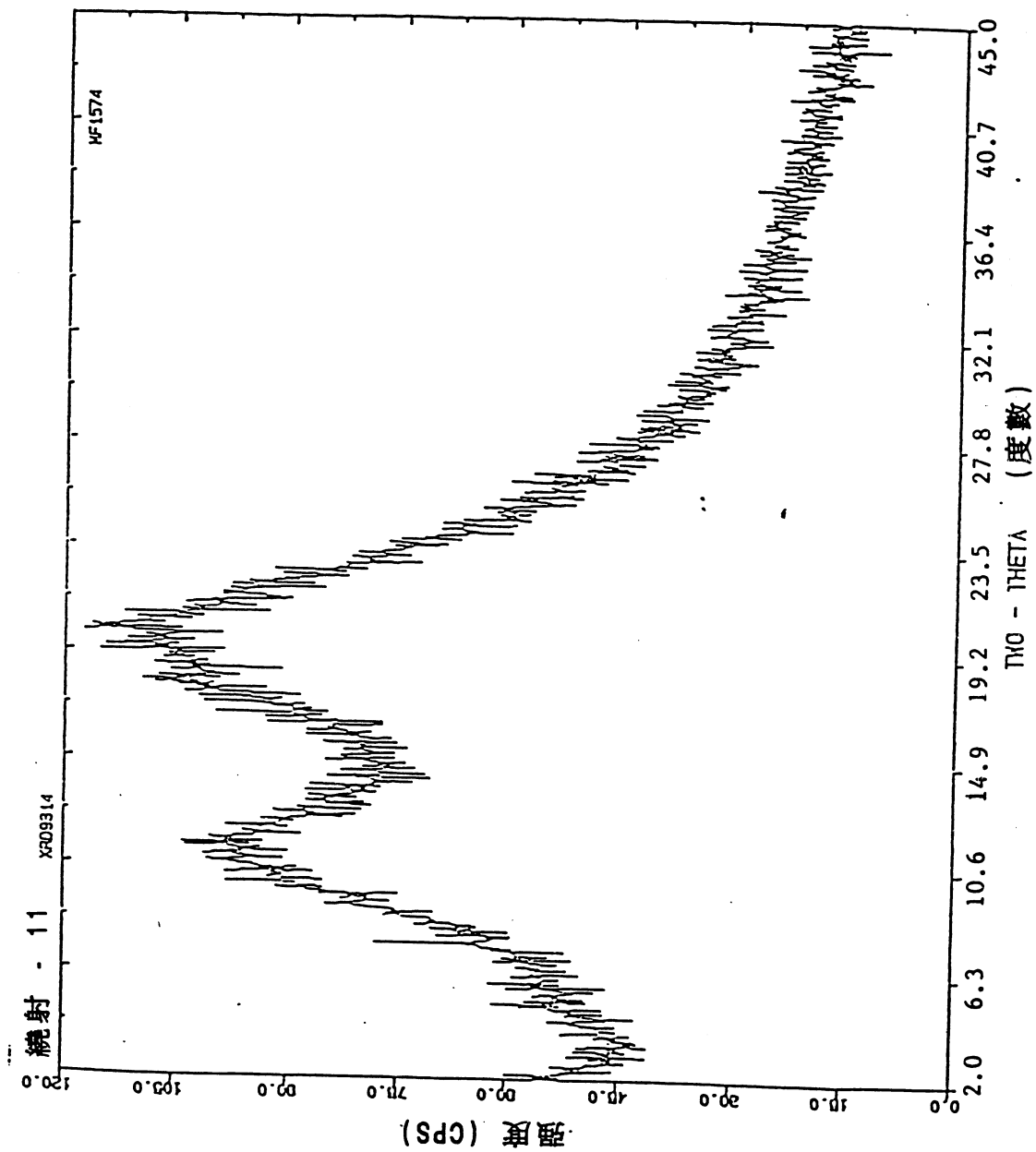
-- 9/21

図 5



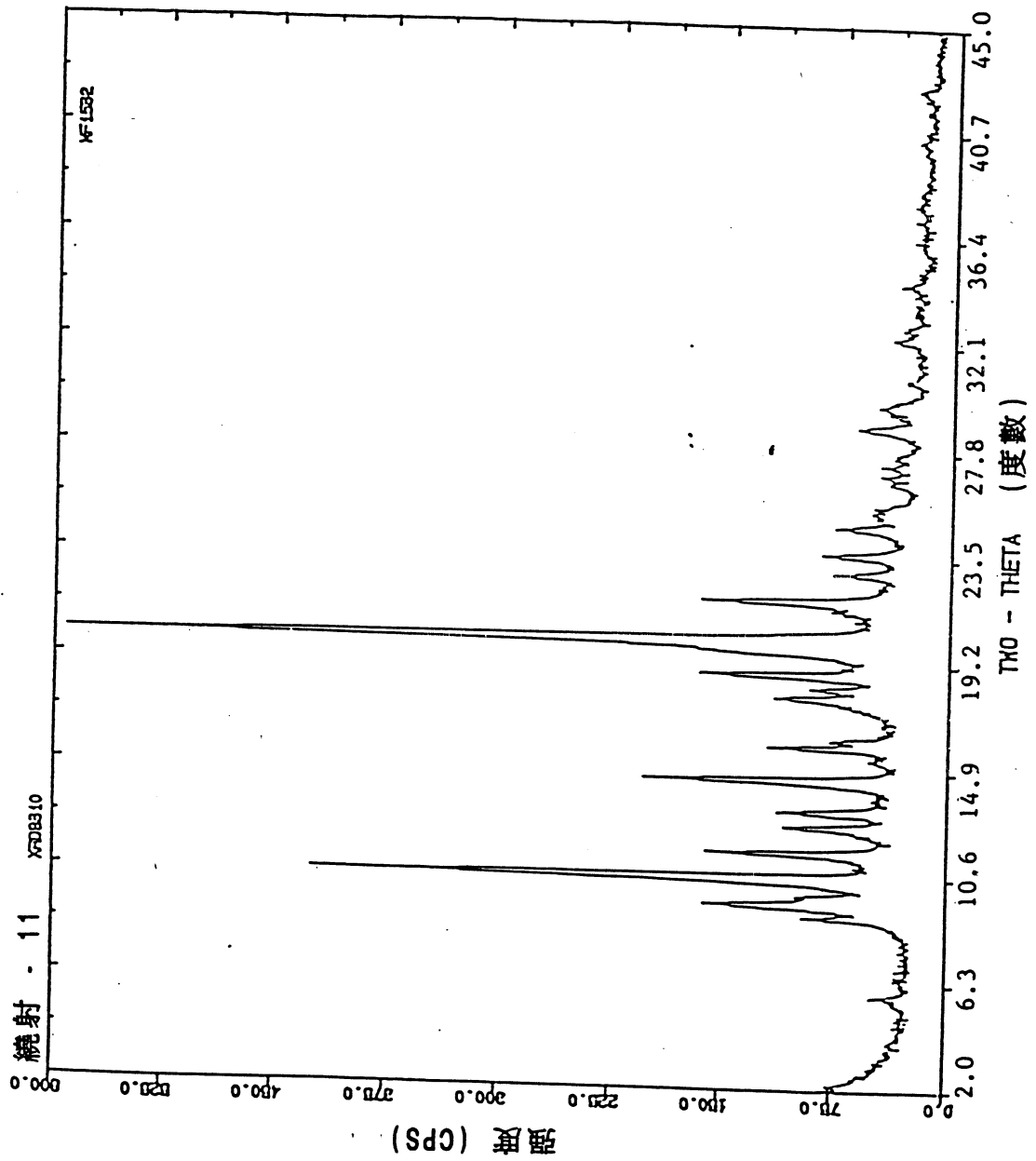
- 10/21

圖 6



11/21

圖 7



12/21

圖 8

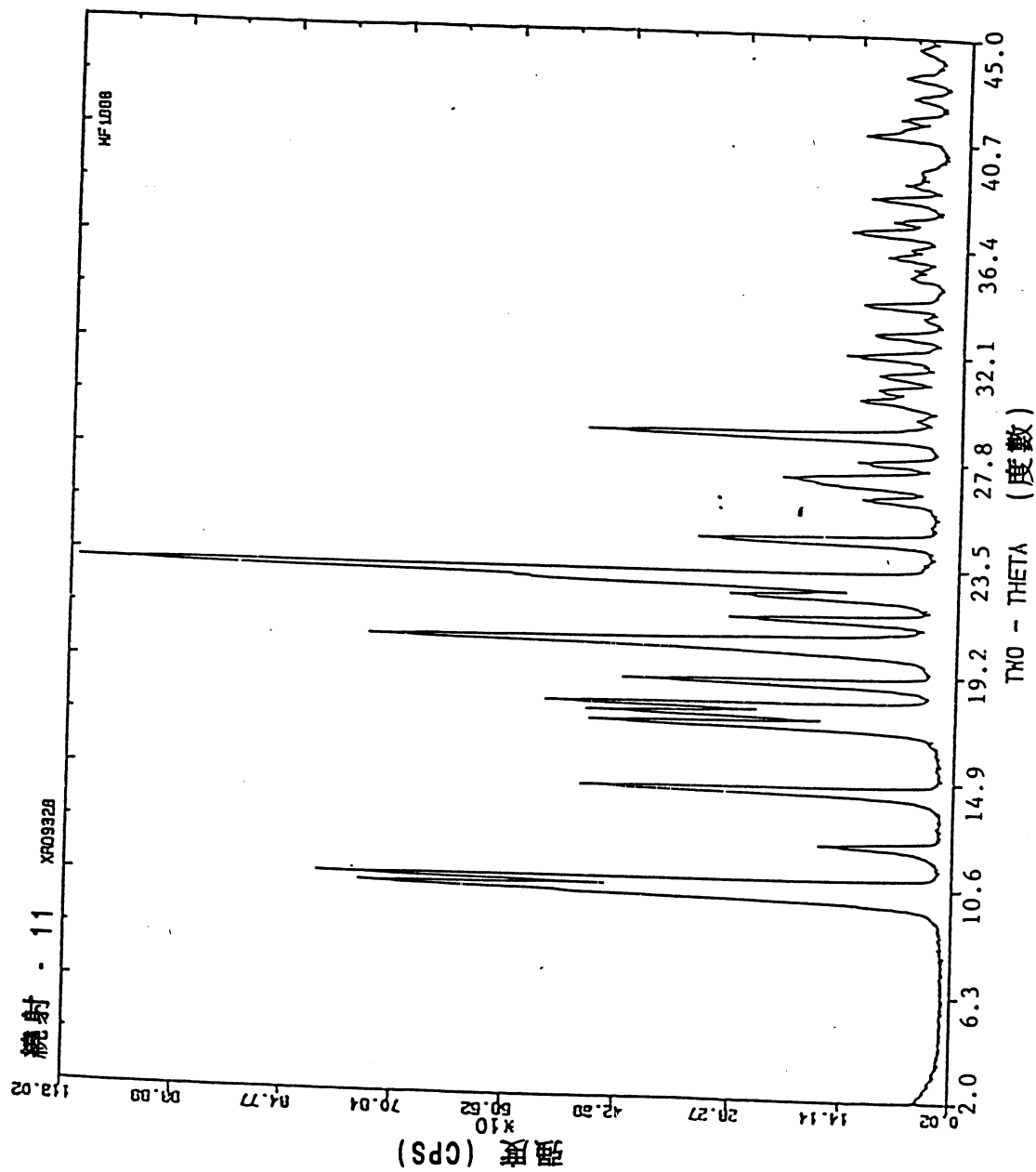


圖 9

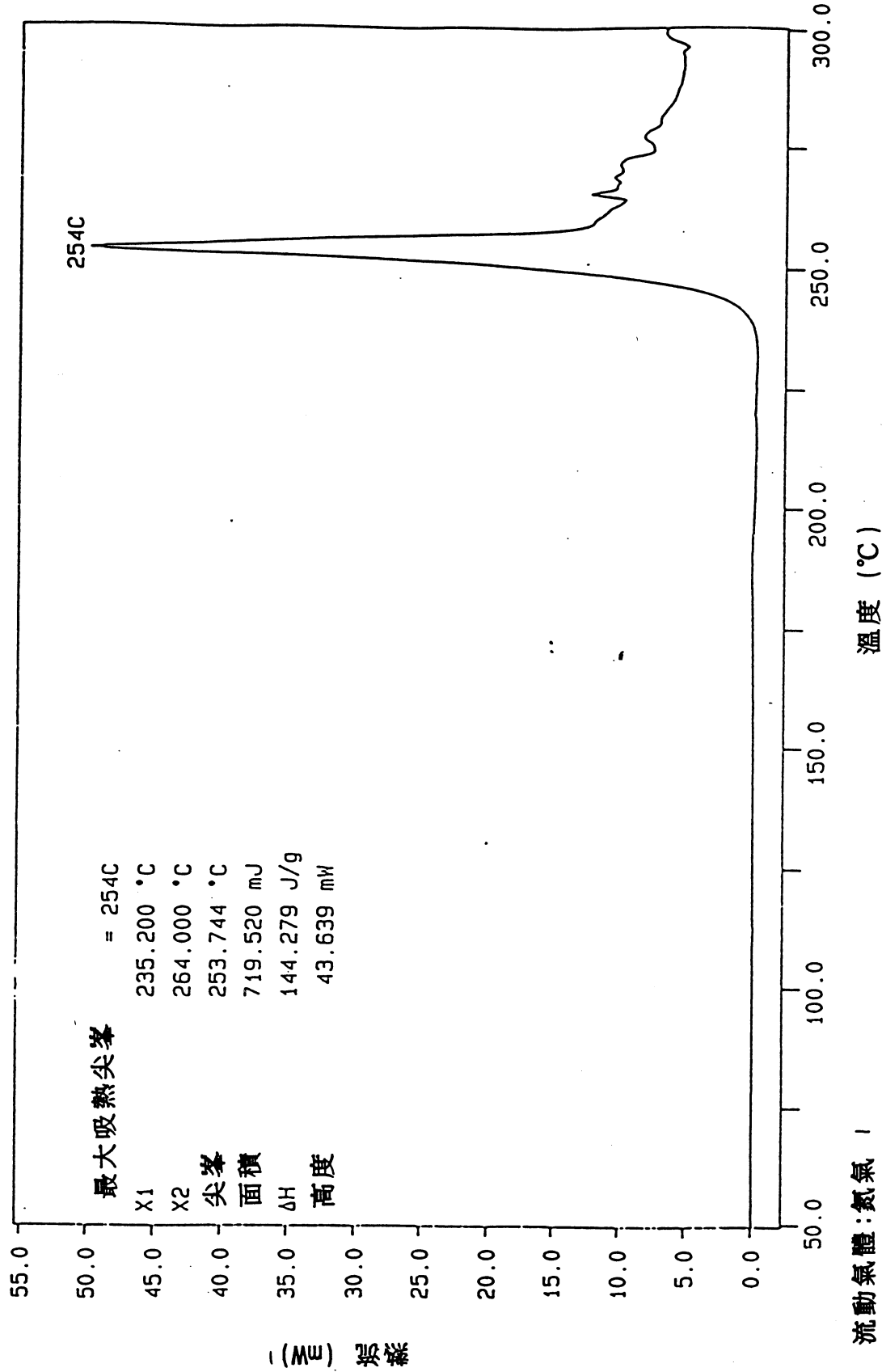


圖 10

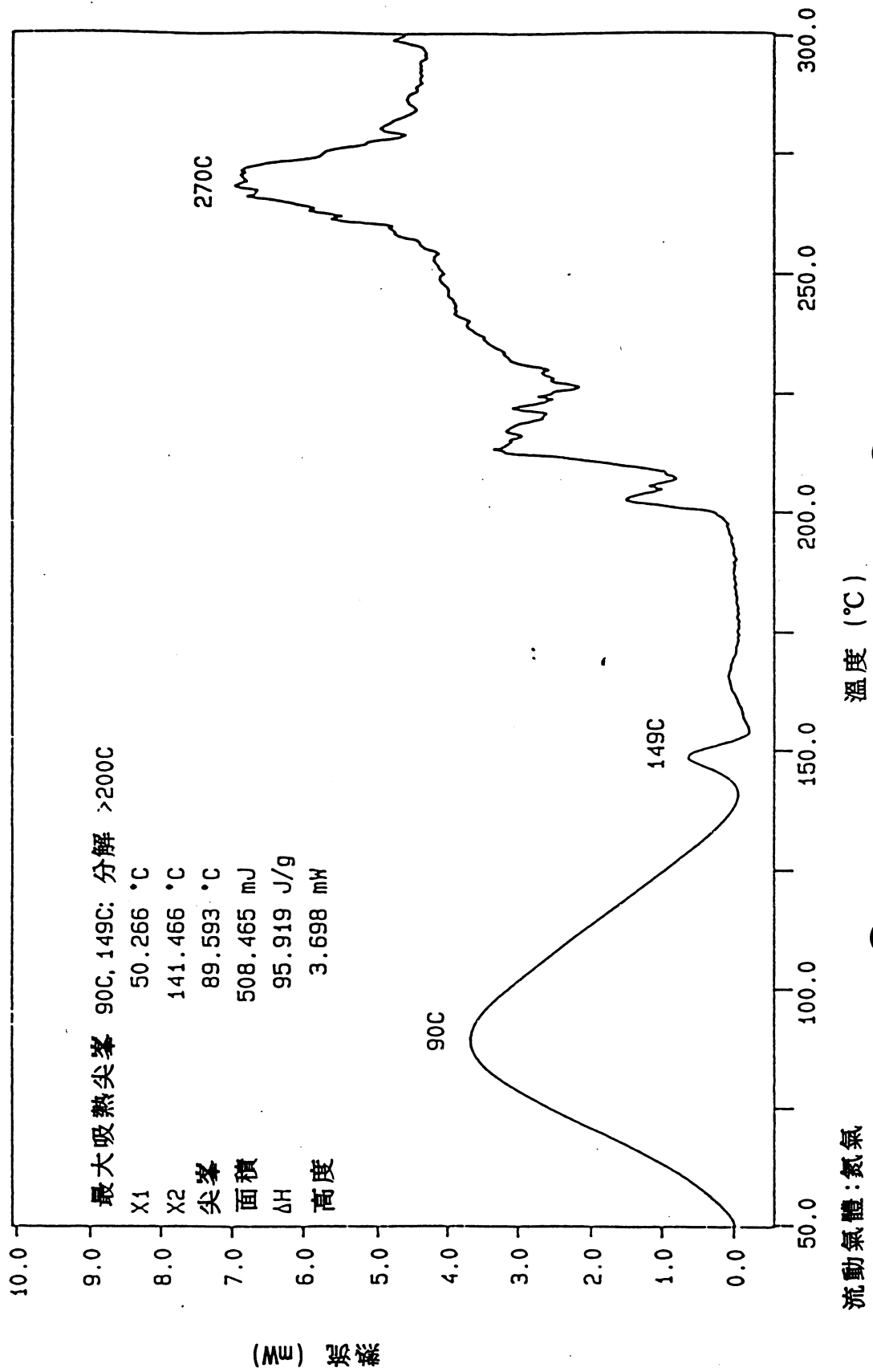


圖 11

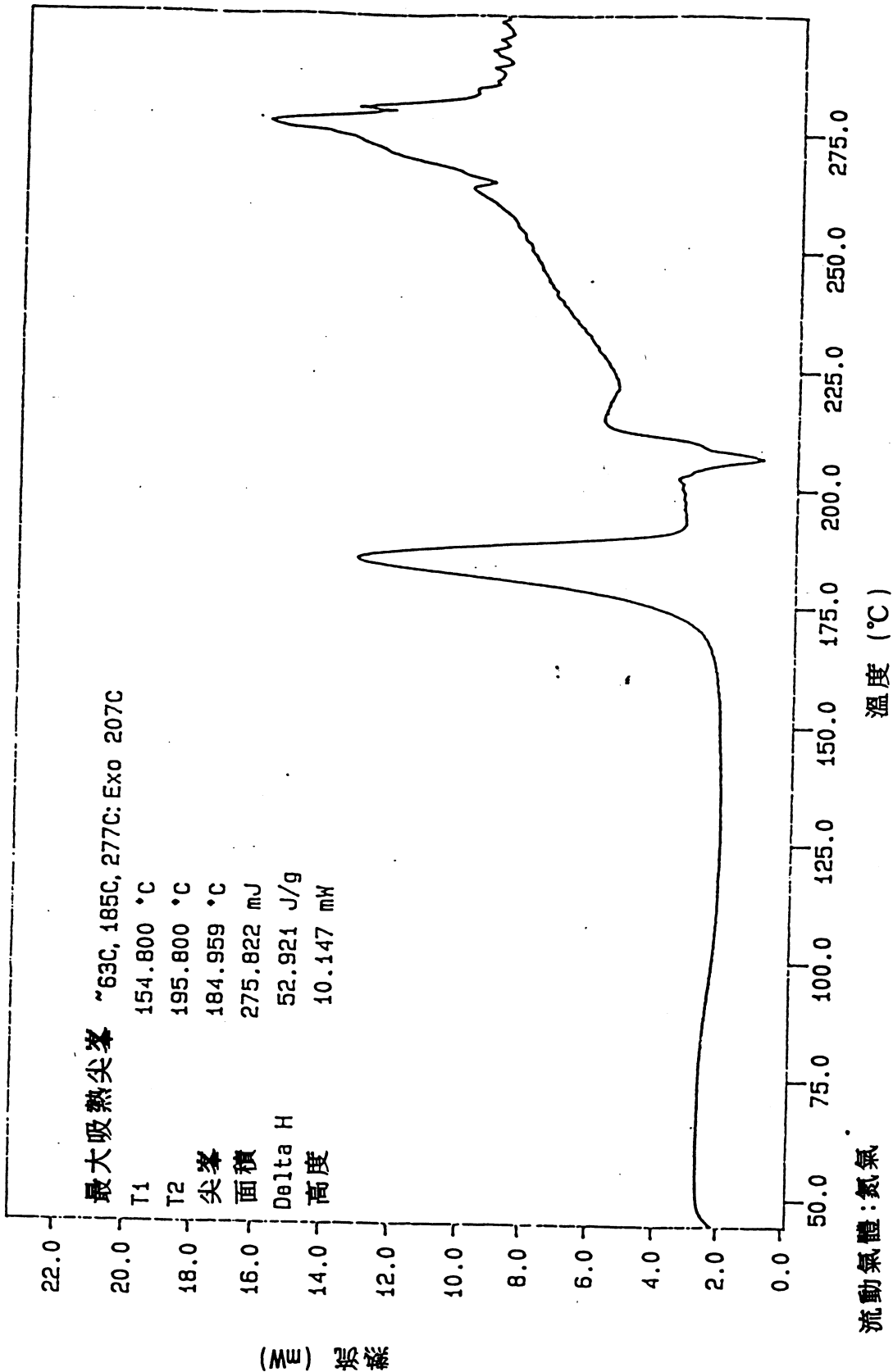


圖 12

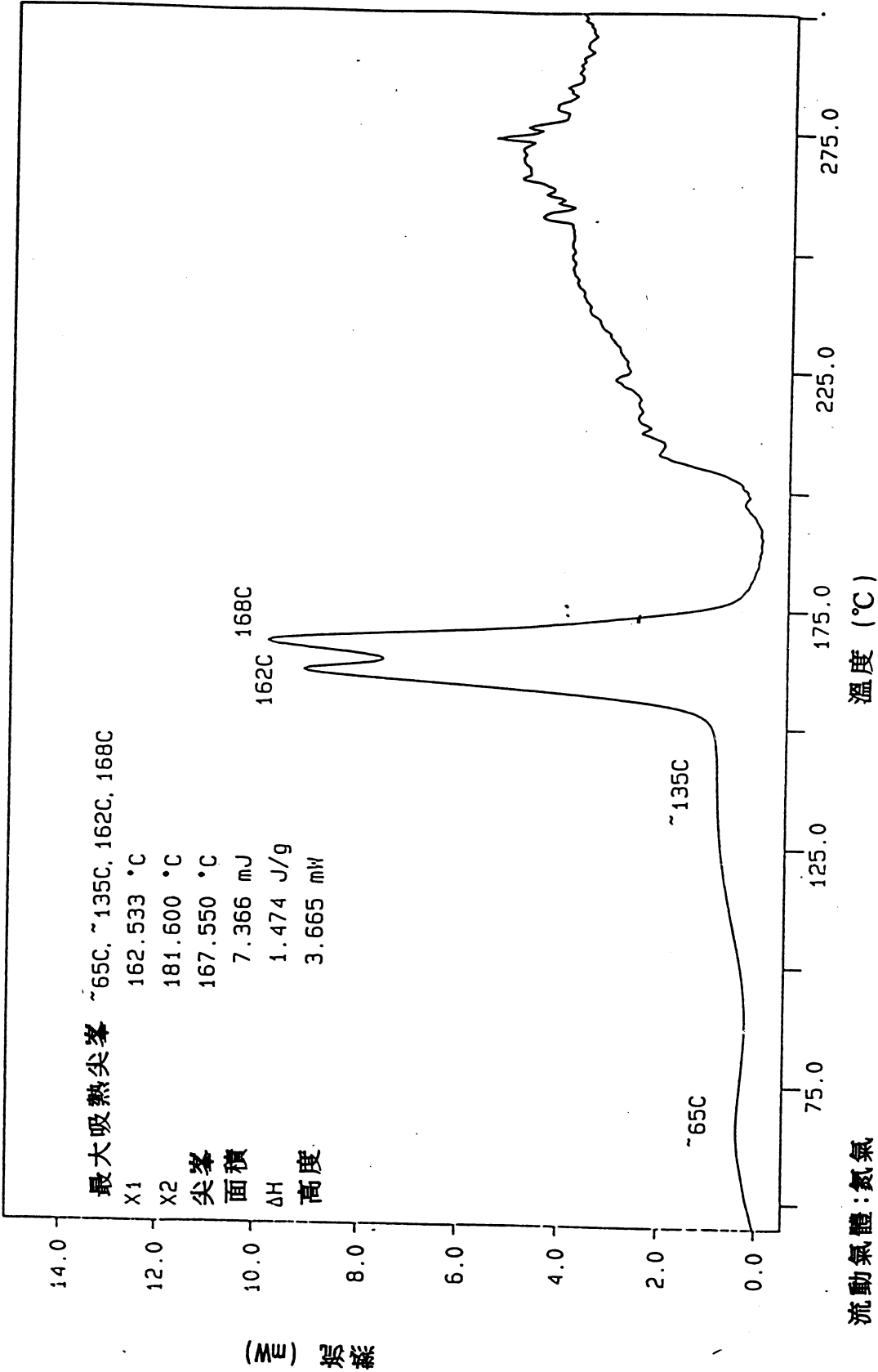


圖 13

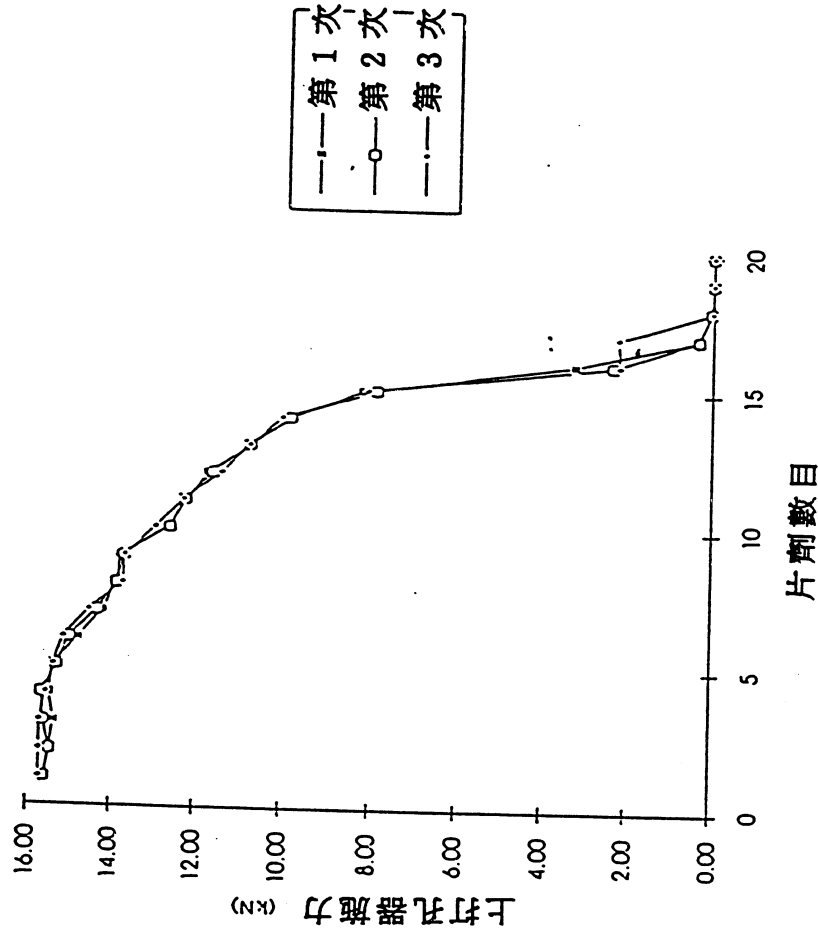


圖 14

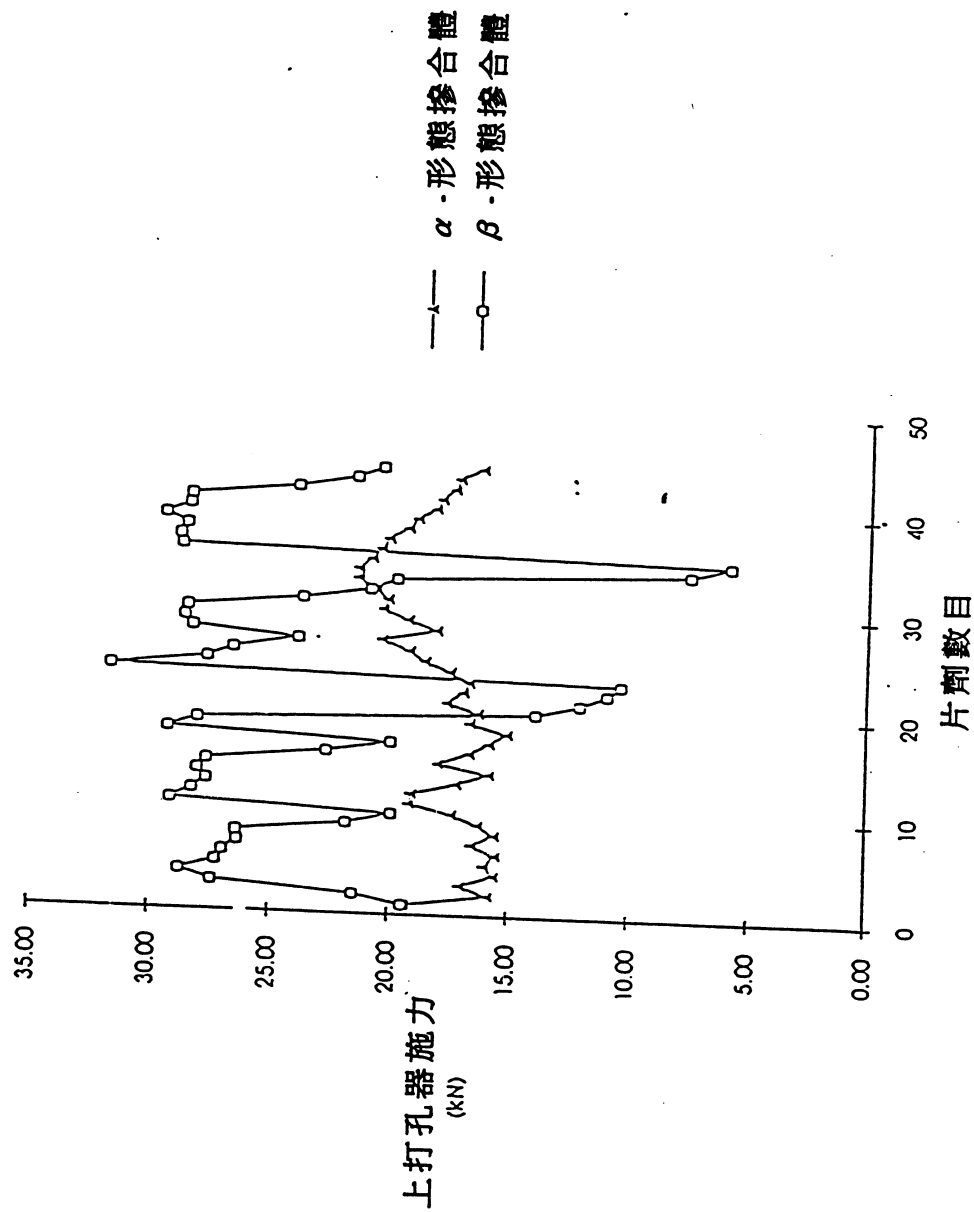


圖 15

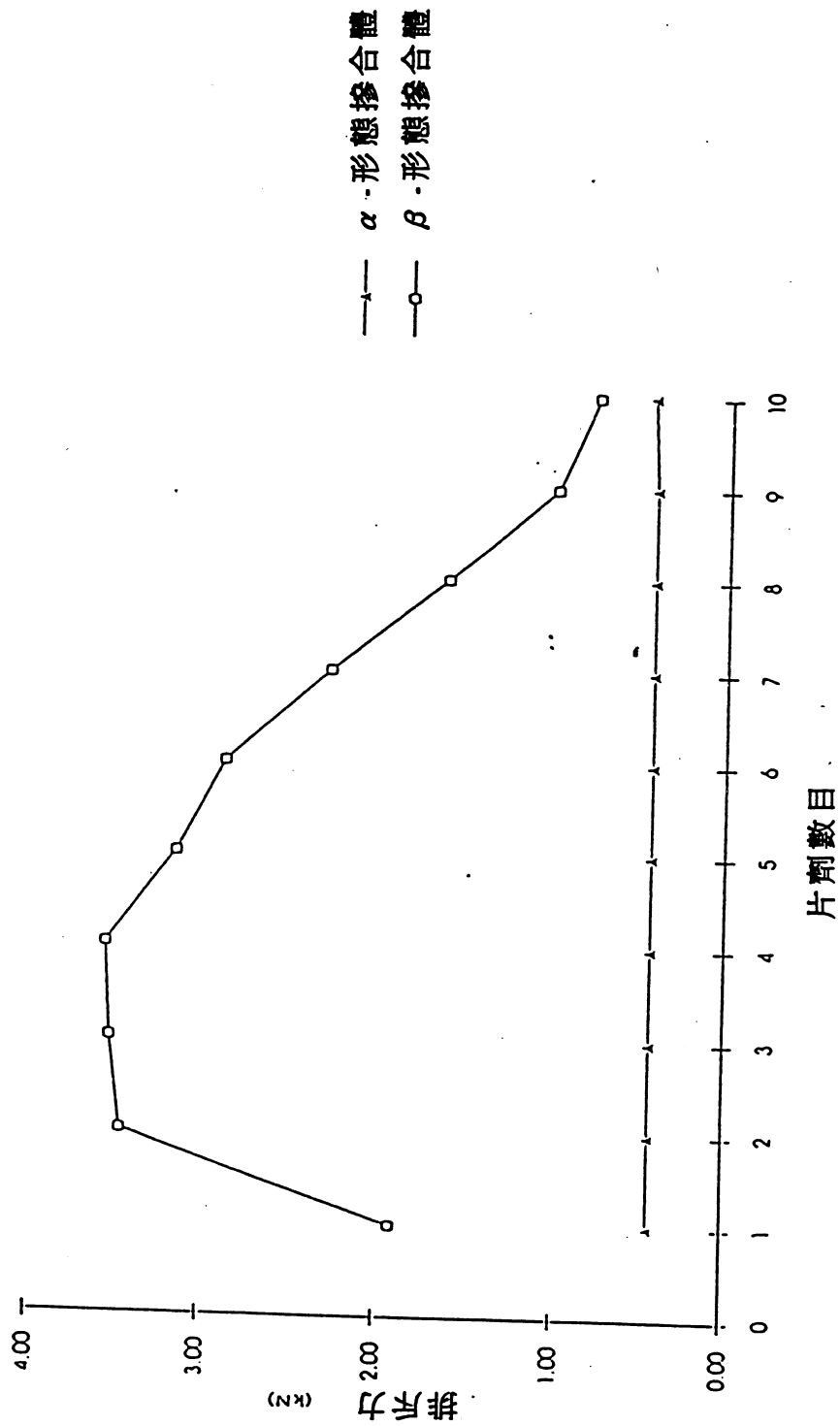


圖 16

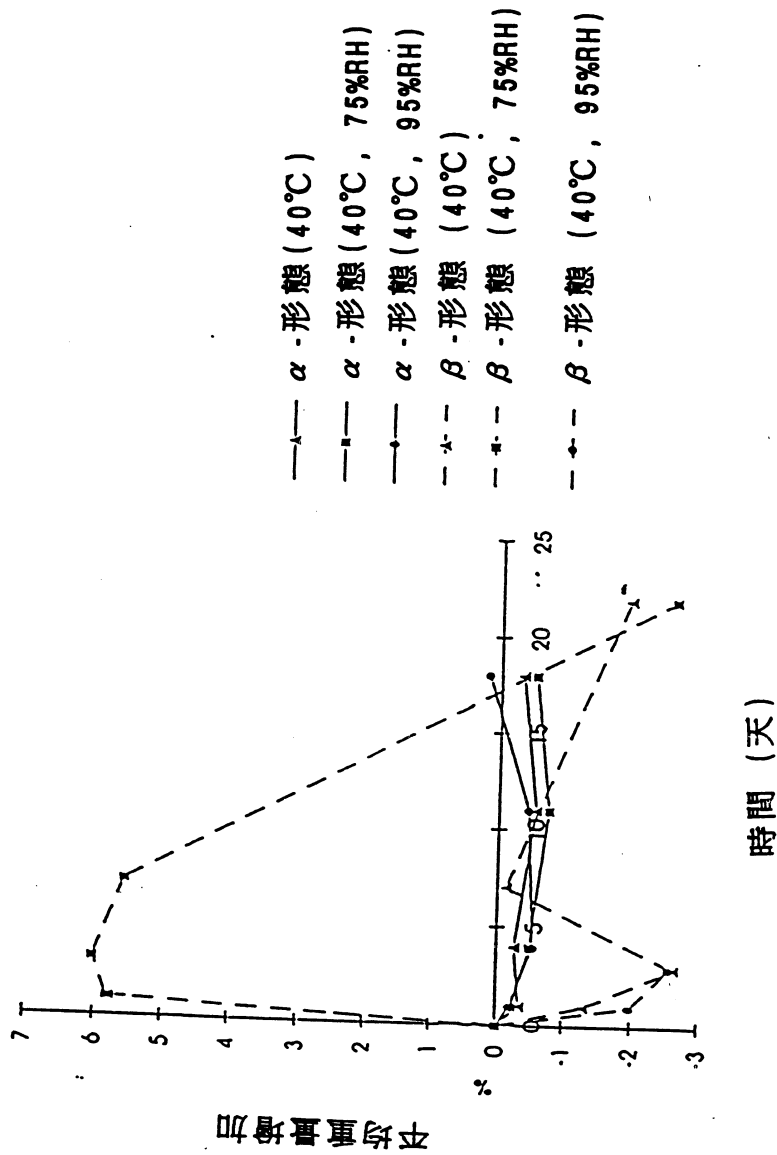
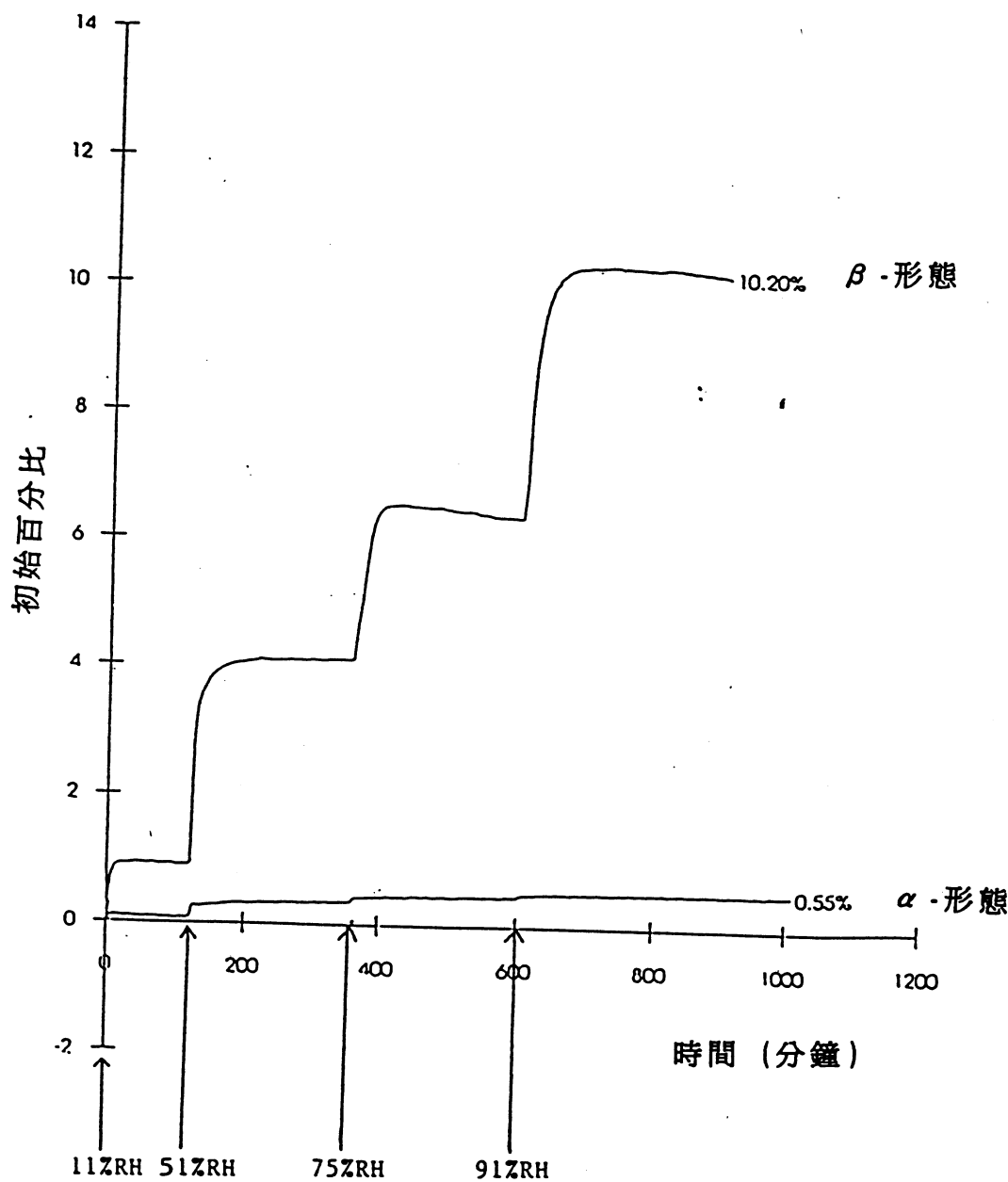


圖 17



申請日期	83 年 11 月 7 日
案 號	89110999(88110283分案)
類 別	C07C307/02, A61K31/6

補充 89.6.15

A4
C4

534901

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含有 γ -多晶型形態或水合 δ -形態 (S, S, S)-N-(1-[2-羧基-3-(N ² -甲磺醯胺基賴胺醯基胺基)丙基]-1-環戊基羰基)酪胺酸之藥學組成物
	英 文	Pharmaceutical compositions containing γ -polymorphic form or hydrated δ -form of (S,S,S)-N-(1-[2-carboxy-3-(N ² -mesyllsylamino)propyl]-1-cyclopentylcarbonyl)tyrosine
二、發明 人	姓 名	(1) 彼得·唐恩 Dunn, Peter James (2) 邁克·休斯 Hughes, Michael Leslie
	國 籍	(1) 英國 (2) 英國
住、居所		(1) 英國肯特 CT 13 9NJ·聖維琪·藍斯蓋 特路·輝瑞研究中心 C/O Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England (2) 英國肯特 CT 13 9NJ·聖維琪·藍斯蓋 特路·輝瑞研究中心 C/O Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞研究及開發公司 Pfizer Research and Development Company, N.V./S.A.
	國 籍	(1) 比利時
	住、居所 (事務所)	(1) 愛爾蘭都柏林伊爾斯福特街伊爾斯福特中心 亞歷山大宮 Alexandra House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin, Ireland
	代 表 人 姓 名	(1) 大衛·約翰·伍德 Wood, David John

裝

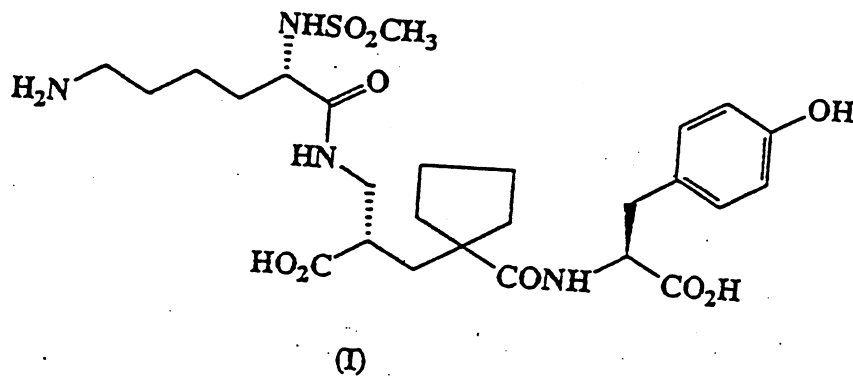
訂

線

修正
補充 本89年6月5日

六、申請專利範圍

1. 一種用於治療與抑制血管緊縮素轉化酶和／或鋅依賴性中性肽鏈內切酶 C . E . 3 . 4 . 24 . 11 . 有關之疾病之藥學組成物，其包含 γ - 多晶形態式 (I) 化合物



此 γ - 多晶型形態式 (I) 化合物的特徵為在 nyjol 中之調合物的紅外線光譜顯示吸收譜帶在： $\nu = 3377$ ， 3240 ， 1665 ， 1639 ， 1594 ， 1527 ， 1518 ， 1494 ， 1457 (nujol)， 1443 ， 1377 (nujol)， 1344 ， 1321 ， 1304 ， 1254 ， 1195 ， 1178 ， 1162 ， 1143 ， 1111 ， 1098 ， 1046 ， 1031 ， 1012 ， 972 ， 962 ， 945 ， 932 ， 907 ， 879 ， 849 ， 815 ， 806 ， 780 ， 753 ， 729 和 658 cm^{-1} ，而且以使用石墨單色濾器 ($\lambda = 0.15405 \text{ nm}$) 過濾銅輻射而得之粉末 X - 射線繞射圖形顯示其主峰在 9.0 ， 9.6 ， 10.6 ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

公告本

修正
補充
本89年6月5日

圖 1A

