

公告本

84.5.16 修正
年 月 日 補充

申請日期	83.3.16
案 號	83102290
類 別	C07D ⁴⁷¹ / ₀₄ , A61K ³¹ / ₅₀₅

Int. Cl.

A4
C4

321648

321648

(以上各欄由本局填註)

發明 專利說明書 (84年5月修正) 新型

一、發明 名稱	中 文	作為抗高血壓劑之經取代之吡啶並嘧啶酮
	英 文	Substituted pyridopyrimidinones as antihypertensives
二、發明人	姓 名	約翰 W. 伊林伯 (John W. Elkingboe)
	籍 貫 (國籍)	美國
	住、居所	美國紐澤西州普瑞希頓-茄斯特納街35號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
	籍 貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州07940-0874曼迪森5 吉拉德農場
	代表人 姓 名	依岡 E. 貝格 (Egon E. Berg)

(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)

發明之背景

本發明係關於經取代之吡啶並嘧啶，其可用於治療高血壓及充血性心臟衰竭。

此類化合物藉由拮抗血管收縮肽 II，腎素血管收縮肽系統中之活性成分，達成其血液動力作用。藉由腎素之作用血管收縮肽原轉化成血管收縮肽 I。藉由血管收縮肽轉化酶 (ACE) 作用在血管收縮肽 I 上形成血管收縮肽 II (A II)。A II 是一種強力的血管收縮劑，被認為是包括人在內之許多物種高血壓之原因。A II 作用在特定的受器部位產生此種血管加壓反應。本發明所述之化合物與 A II 競爭此等受器部位，因此拮抗 A II 之血管加壓作用。

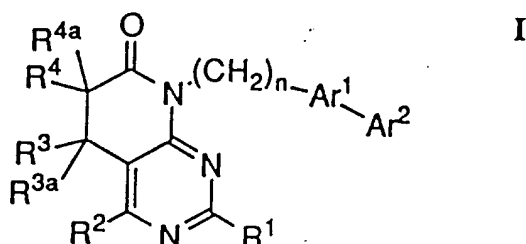
R.S. 包吉爾 (Boger)，於美國專利案 5,104,877，以及 K. 阿特瓦 (Atwal)，於 EP 481448 A，描述甲基聯苯基取代的 4-胺基嘧啶。C. 霍那特 (Hoornaert) 等人，於 EP 500409 描述甲基聯苯基 4-嘧啶酮衍生物。A.M 凡凱特森 (Venkatesan) 等人，於 EP 497150A 中描述甲基聯苯基取代的哇啞啉酮。A.H. 芮特力弗 (Ratcliffe) 等人於 EP 516392 A2 中描述甲基聯苯基取代的苯啶。E. 亞倫 (Allen) 等人於 EP 481614 A 中描述經取代的吡啶並嘧啶酮。J.W 艾林伯 (Ellingboe) 等人於美國專利案 5,149,699 描述甲基聯苯基取代的吡啶並嘧啶。所有上述皆申請專利，為 A II 拮抗劑。

五、發明說明(2)

本發明化合物與前述技藝所提及的不同，除了最後一個引證案外，因為其含有一個與吡啶酮環融合之嘧啶環，而甲基聯苯基連接在吡啶酮環上。由E.亞倫(Allen)等人揭述於EP 481614 A之化合物含有一個與吡啶環融合之嘧啶酮環，而甲基聯苯基連接在嘧啶酮環上。本發明化合物與J.W 艾林伯(Ellingboe)等人於美國專利案5,149,699所揭述的不同，在於它們在吡啶並嘧啶酮環系統上含至少一個羟基，羟基烷基，醛，酮，或羧基。

詳細說明

本發明係關於具下列通式(I)之經取代之吡啶並嘧啶酮：



其中

n 是 0 至 3；

R^1 與 R^2 ，單獨為 H， C_1-C_6 烷基，羟基(C_1-C_6 烷基)，甲醯基，羧基(C_1-C_6 烷基)，羧基，或羧基(C_1-C_6 烷基)；

R^3 與 R^4 ，單獨為 H， C_1-C_6 烷基，或羟基；

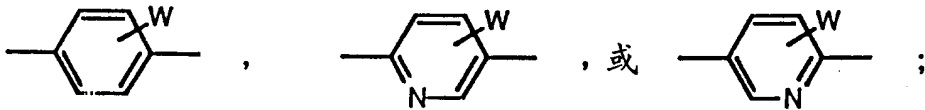
R^{3a} 與 R^{4a} 為 H，或 $-CR^3R^{3a}$ 及 $-CR^4R^{4a}$ 之一為羧基；

其限制條件為 R^1 與 R^2 至少其中之一必為羟基(C_1-C_6

五、發明說明(3)

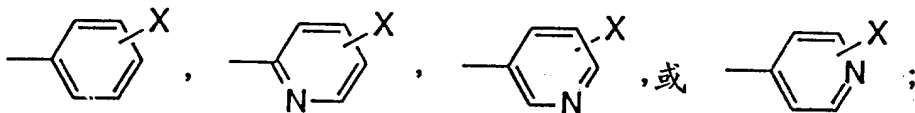
烷基)，甲醯基，羰基(C₁-C₆烷基)，羧基，或羧基(C₁-C₆烷基)；或R³與R⁴至少其中之一必為羥基；或-CR³R^{3a}及-CR⁴R^{4a}之一必為羰基；

Ar¹ 是

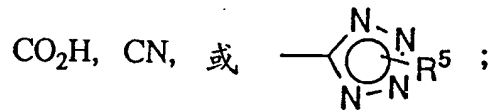


其中W 是H，C₁-C₆烷基，鹵素，羥基或C₁-C₆烷氧基；

Ar² 是

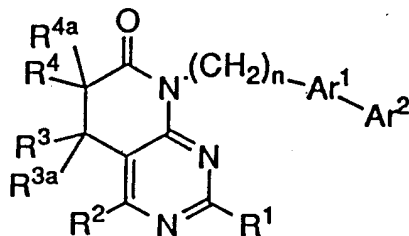


[其中X 是



(其中R⁵ 是H，CH₃，第三-丁基，三-正-丁基甲錫烷基，或三苯基甲基)]；或該化合物之互變體，或該化合物或互變體之藥劑可接受鹽。

本發明之較佳範圍係由下列通式(II)所代表：



II

五、發明說明(4)

其中

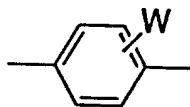
n 是 1 ;

R^1 與 R^2 獨立為 H , 甲基 , 乙基 , 丙基 , 異丙基 , 羥基
 甲基 , 1-羥基乙基 , 1-羥基丙基 , 1-羥基丁基 , 1-羥基
 異丁基 , 甲醯基 , 羰基甲基 , 羰基乙基 , 羰基丙基 , 羰
 基丁基 , 羧基 , 或羧甲基 , 羧乙基 , 羧丙基或羧丁基 ;

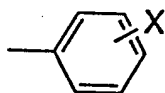
R^3 與 R^4 獨立為 H , 甲基 , 乙基 , 丙基或羥基 ;

R^{3a} 與 R^{4a} 為 H , 或 $-CR^3R^{3a}$ 及 $-CR^4R^{4a}$ 之一是羰基 ;

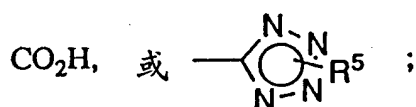
其限制條件為 R^1 與 R^2 至少其中之一必為羥基 ($C_1 - C_4$
 烷基) , 甲醯基 , 羰基 ($C_1 - C_4$ 烷基) , 羧基 , 或羧基
 ($C_1 - C_4$ 烷基) ; 或 R^3 與 R^4 至少其中之一必為羥基 ;
 或 $-CR^3R^{3a}$ 及 $-CR^4R^{4a}$ 之一必為羰基 ;

 Ar^1 是

其中 W 是 H , 低 $C_1 - C_6$ 烷基 , 鹵素 , 羥基或 $C_1 - C_6$
 烷氧基 ;

 Ar^2 是

[其中 X 是

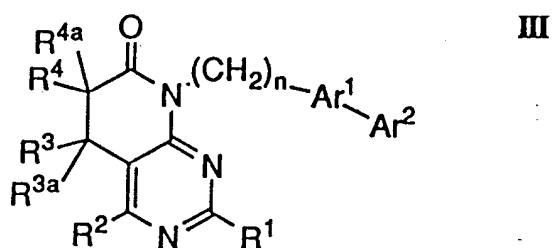


五、發明說明(5)

(其中 R^5 是 H, CH_3 , 第三-丁基, 三-正-丁基甲錫烷基, 或三苯基甲基)]; 或該化合物之互變體。

或該化合物或互變體之藥劑可接受鹽。

本發明之另一較佳範圍係由下列通式(Ⅲ)所代表:



其中

n 是 1 ;

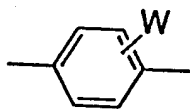
R^1 與 R^2 獨立為 H, 甲基, 羥基甲基或甲醚基;

R^3 與 R^4 獨立為 H 或羥基;

R^{3a} 與 R^{4a} 為 H, 或 $-CR^3R^{3a}$ 及 $-CR^4R^{4a}$ 之一是羰基;

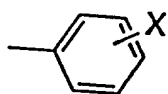
其限制條件為 R^1 與 R^2 至少其中之一必為羥基甲基或甲醚基; 或 R^3 與 R^4 至少其中之一必為羥基; 或 $-CR^3R^{3a}$ 及 $-CR^4R^{4a}$ 之一必為羰基;

Ar^1 是



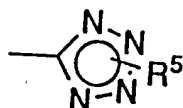
其中 W 是 H ;

Ar^2 是



五、發明說明(6)

[其中 X 是



(其中 R⁵ 是 H, CH₃, 第三-丁基, 或三苯基甲基)]; 或該化合物之互變體, 或該化合物或互變體之藥劑可接受鹽。

本發明化合物, 其中 R¹ 或 R² 含一個羰基或其中 -CR³R^{3a} 及 -CR⁴R^{4a} 之一為羰基, 存在超過一種互變體形式, 所有此種互變體包括在本發明中。

本發明亦包括所描述化合物之旋光活性異構物或部份或完全解析的異構物。

本發明化合物之最佳範圍是:

2-甲基-7-氧基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,6,7,8-四氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-碳醛及其藥劑可接受鹽。

2-羥基甲基-4-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮及其藥劑可接受鹽。

4-羥基甲基-2-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮及其藥劑可接受鹽。

2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮及其藥劑可接

五、發明說明(7)

受鹽。

2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-6,8-二氫-5H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮及其藥劑可接受鹽。

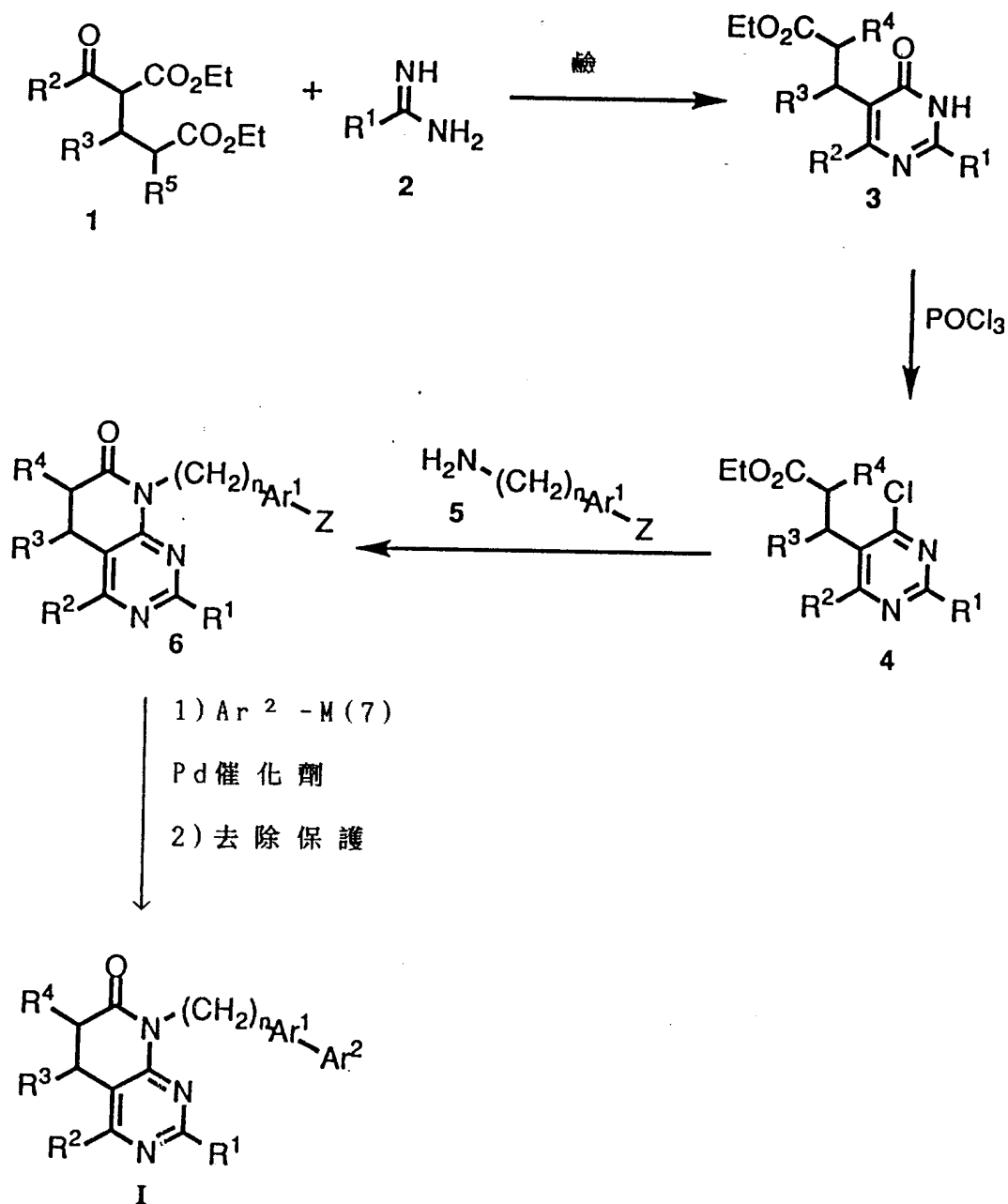
2,4-二甲基-6-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮及其藥劑可接受鹽。

此外，根據本發明，2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(實例4)及5-羥基-2,4-二甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-6,8-二氫-5H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(實例6)，已於老鼠進行的實驗中獲證為前述美國專利案5,149,599之實例3化合物的有意義之代謝物，前者比後者明顯存在較長久且較大量。但是，同樣研究在狗，未發現有意義之代謝物。

方法

本發明化合物依據下列反應次序製得：

裝
訂
線

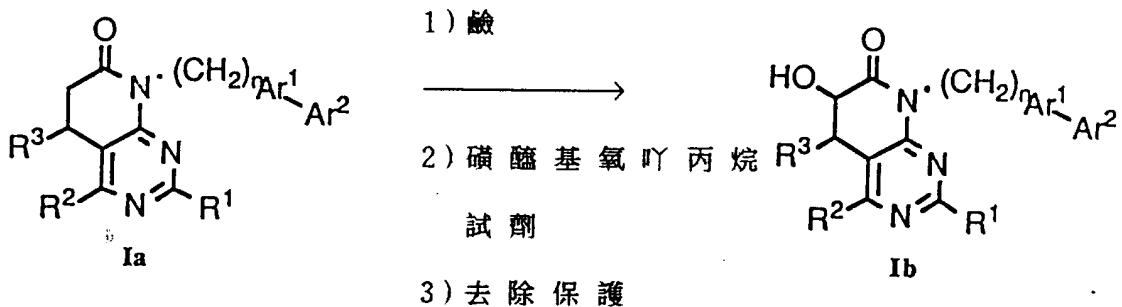
五、發明說明(8)
示意圖1

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^{3a}, \text{R}^{4a}, n, \text{Ar}^1$, 與 Ar^2 如上述定義; Z 是氯, 溴, 碘, 或三氟甲烷磺酸鹽, M 是硼酸或三烷基錫。

五、發明說明(9)

如圖 I 中所示， β -酮基酯 1，在鹼如乙氧鈉之存在下，於醇性溶劑如乙醇中，在週溫至迴流之溫度範圍內，與脘 2 反應，得到嘧啶酮 3。用磷鹽基在迴流下處理嘧啶酮 3 得到氯嘧啶 4。4 與胺 5 在有機鹼如三乙胺或無機鹼如碳酸鉀之存在下，於極性溶劑如乙醇，丁醇，或二甲基亞碲，在週溫至迴流之溫度範圍反應，產生吡啶並嘧啶 6。6 與芳基硼酸或芳基三烷基錫 7 在鉀催化劑之存在下，於溶劑如二甲基甲醯胺或甲苯中反應，斷裂，其中 R^5 為第三-丁基，三-正-丁基甲錫烷基，或三苯基甲基之一之保護基後，產生吡啶並嘧啶 I。Ar² 上之 Ar² 基(X) 為腈之狀況下，可於標準條件下利用疊氮試劑轉化成四唑。

示意圖 II



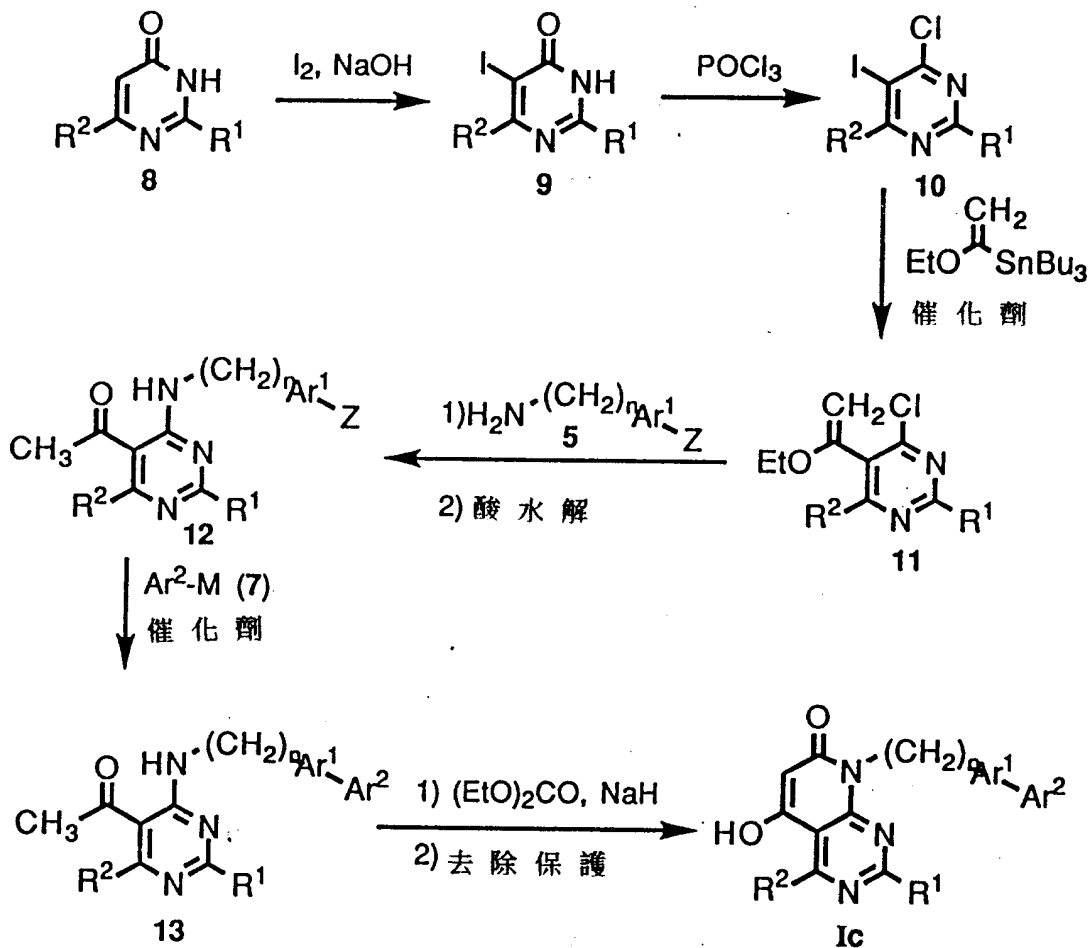
R^1, R^2, R^3, n, Ar^1 ，與 Ar^2 如上述定義。

依據上圖 II 所述的反應，可於 6-位引入氧取代基。因此，具有 Ar^2 之羧酸或四唑部份之保護基之吡啶並嘧啶 Ia 用鹼如二異丙基醯胺鋰或六甲基二矽重氮，於非質子性溶劑如四氫呋喃或二甲基亞碲，於低溫 (-78°C 至

五、發明說明(10)

0℃)中處理，然後以磺醯基氧吡丙烷試劑如苯基磺醯基氧吡丙烷處理。用酸或鹼除去Ar²上之四唑或羧酸基，得到吡啶並嘧啶Ib。6-位羥基氧化成氧部分可依Corey等氏Tetrahedron Letters, No.31, pp.247-250(1975)之方法利用嘧啶氮絡酸鹽來完成。

示意圖 III



R¹, R², n, Ar¹, Ar², Z 與 M 如上述定義。

圖 III 中，說明於 5-位引入氧取代基。用碘及氫氧化物

五、發明說明(11)

水溶液將嘧啶酮 8 在 5-位碘化，得到 5-碘嘧啶酮 9。用磷醯氯於迴流下氯化 9 得到氯嘧啶 10。10 與 (1-乙氧基乙烯基)三丁基錫在鉀催化劑存在下，於溶劑如二噁烷，四氫呋喃，或二甲基甲醯胺中，於溫度範圍四週溫度至迴流下反應，產生嘧啶 11。11 與胺 5 在有機鹼如三乙胺或無機鹼如碳酸鉀之存在下，於極性溶劑如乙醇，丁醇，或二甲基亞碲中，在溫度範圍四週溫度至迴流反應，並用酸水溶液水解稀醇，得到 5-酮基嘧啶 12。12 與芳基硼酸或芳基三烷基錫 7 於鉀催化劑之存在下，於溶劑如二甲基亞碲或甲苯中反應，得到 5-酮基嘧啶 13。用二烷基碳酸酯及鹼如氫化鈉，在非質子性溶劑如四氫呋喃或甲苯中，在溫度範圍四週溫度至迴流處理 13，用酸或鹼去除 Ar^2 上之四唑或羧酸基之保護，得到吡啶並嘧啶 I c。其他氧化劑，如過錳酸鉀，可用於在 5-位引入羥基而得其中 R^3 為羥基之吡啶並嘧啶 I。

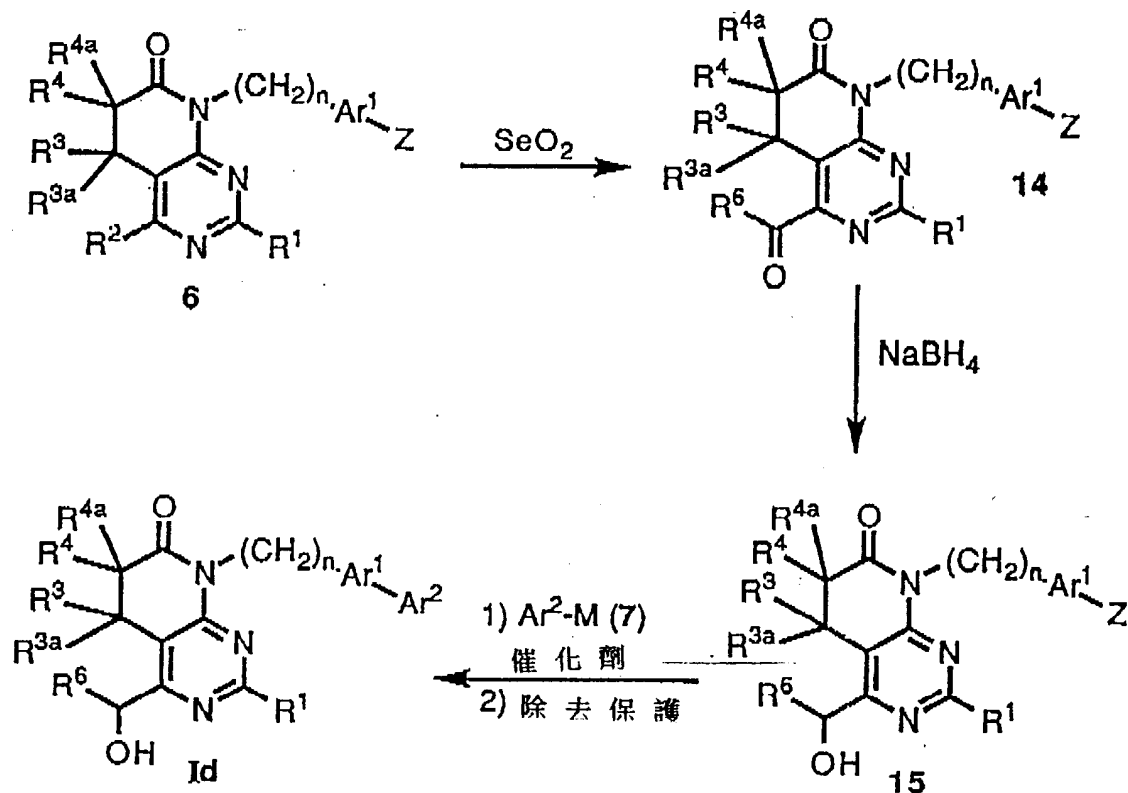
裝

訂

線

五、發明說明(12)

示意圖 IV



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{3a} , R^{4a} , n , Ar^1 , Ar^2 , Z 與 M 如上述定義, R^2 為 C_1-C_6 烷基, R^6 是 H 或含 1 至 5 個碳原子之低烷基。

如示意圖 IV 所示, 可由氧化步驟在 R^2 基上引入一個氧取代基。因此, 中間體吡啶並嘧啶 6 經用一種氧化劑如二氧化硒, 在有機溶劑如二噁烷或吡啶中, 於溫度範圍四週溫度至迴流處理, 產生吡啶並嘧啶 14。羰基, 經用硼氫化鈉, 在醇性溶劑如乙醇或異丙醇中還原成羥基, 得到吡啶並嘧啶 15。15 與芳基硼酸或芳基三烷基錫 7

五、發明說明(13)

在鈹催化劑之存在下，於溶劑如二甲基甲醯胺或甲苯中反應，斷裂保護基後，產生吡啶並噻定 I d。其中 R² 為 C₁-C₆ 烷基之吡啶並噻定 I 亦可用氧化劑如二氧化硒直接氧化。

本發明化合物亦可與無機或有機鹼形成鹽。任何此等化合物之藥劑可接受鹽屬於本發明範圍內。此等鹽可為，但不限於，銨鹽，鹼金屬鹽如鈉與鉀鹽，鹼土金屬鹽如鈣鹽，二環己胺鹽，TRIS鹽，及胺基酸鹽。此等化合物經用過氧化氫由習用方式處理轉化成 N-氧化物。本發明化合物，其中 R⁵ 是第三丁基，三-正-丁基甲錫烷基，或三苯基甲基，被認為是製備其它式 I 化合物之中間體。

本發明亦提供一種藥劑組合物，其包含本發明化合物及藥劑可接受載劑。特別是，本發明提供一種抗高血壓藥劑組合物。其包含降壓有效量之本發明化合物及藥劑用合載劑。

組合物以用於口服較佳，但是它們可適用於其它投藥模式，例如，對罹患心衰竭患者作經腸道外投藥。

為了得到投藥之一致性，本發明組合物以呈單一劑型式較佳。適當之單一劑型包括錠劑，膠囊及小袋或小瓶粉末。此種單一劑型可含 0.1 至 100 毫克本發明化合物，以 1 至 50 毫克較佳。本發明化合物可口服，劑量範圍約 0.01 至 100 毫克／公斤或以劑量範圍約 0.1 至 10 毫克／公斤較佳。此組合物可每日服用 1 至 6 次，以每日 1 至 4

五、發明說明(14)

次較常用。此化合物亦可以經腸道外型式投藥。

本發明組合物可與習用賦形劑調配，如填充劑，崩散劑，黏合劑，潤滑劑，矯味劑等等。可以習用法調配，例如，可用如用於已知抗高血壓劑，利尿劑， β -阻斷劑或ACE抑制劑之相同方法調配。

本發明另提供一種本發明化合物作為活性治療物質。本發明中所述化合物特別用於治療高血壓。它們亦可用於治療充血性心衰竭或預防再狹窄。

本發明另提供治療包括人類在內之哺乳動物的高血壓，其包含投用抗高血壓有效量之本發明化合物或藥劑組合物至罹病哺乳動物。

使用老鼠腎上腺受器結合檢測，測量自受器置換放射標記的血管收縮肽II，以確定化合物對血管收縮肽II受器之高親和性，如下述：用CO₂將雄性司布格-道威(Sprague-Dawley)鼠(重300-400公克)麻醉，由頸脫位殺死。切下腎上腺，保持在冰冷的蔗糖緩衝液(0.2M蔗糖，1mMEDTA，10mMTrizma鹼，pH=7.2)中。壓漬去除髓質。剝去皮質，潤洗並在一個具有15毫升蔗糖緩衝液的冰冷的毛玻璃組織磨碎器中均質化。於3000xg離心10分鐘。(Sorvall RCSC離心，SS34轉動機6200rpm)。通過薄紗倒出上清液。於12000xg離心合併的上清液13分鐘(Beckman超離心，80Ti轉動機，13000rpm)。離心來自前一步驟之上清液，102000xg60分鐘。(Beckman超離

五、發明說明(15)

心，80Ti轉動機，382000rpm)。所有步驟在4℃進行。

將離心沈澱物再懸浮於0.5毫升檢測緩衝液中(50mM Tris HCl, 5mM MgCl₂, 0.2%BSA(無蛋白酶), pH=7.4, 25℃)，貯存於冰塊上。利用勞瑞(Lowry)或布得佛(Bradford)檢測，以BSA作標準組，測定膜蛋白。進行三次結合檢測，於12x75mm塑膠試管或於96-井盤進行(終體積0.25毫升)。加140微升檢測緩衝液，加10微升冷(無放射標記)A II(得到終濃度 10^{-10} - 10^{-7} M作標準曲線， 10^{-4} M作非專一性結合)，化合物(例如終濃度25及100 μM或1 μM, 10nM及100nM)之50%DMSO溶液，或50%DMSO作為控制組。加50 μL膜懸浮液(例如，10 μg蛋白質)。於25℃預培養30分鐘。加50 μL ¹²⁵I-A II，其已經如下所示製得(終濃度=1nM)。於25℃培養35分鐘。加1毫升冰冷緩衝液(無BSA之檢測緩衝液)以停止培養。用GF/C濾器於細胞收取器上過濾(濾器預先浸泡含1%聚乙炔亞胺之檢測緩衝液)。用5毫升冷緩衝液(無BSA之檢測緩衝液)潤洗檢測管。剪下並將濾紙小盤置入試管內，於伽碼計數器上計數1分鐘。將購自New England Nuclear之¹²⁵I-A II之專一活性藉添加冷A II之水溶液調整至500 μCi/毫微莫爾。計算所需熱(經放射標記)A II及冷A II之量，並作稀釋。分裝，密封，冷凍貯存直至需要時。計算稀釋後總A II(熱+冷)之濃度。檢測當天，將冷凍的分裝解凍，用檢測緩衝液(+無蛋白酶之BSA)調整體積成為

(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)

濃度 $5\text{ pmol}/\text{毫升}$ (或 $0.25\text{ pmol}/50\text{ 微升}$)。為得檢測中終濃度 $1\text{ nM}^{125}\text{ I}-\text{A II}$ ，每試管加 50 微升 (或 0.25 pmol) 成終體積為 250 微升 。此等檢測結果報告為試驗化合物達成自其受器置換 50% 百分比放射標記的血管收縮肽 II 所需的抑制濃度 (IC_{50})，或試驗化合物 10^{-8} M 濃度時 A II 在其受器結合之百分置換作用 ($\% \text{I}$)。所有本發明所列出之實例於本檢測中展現出明顯的 A II 抑制作用。通常此等化合物於本檢測中展現的 IC_{50} 低於或等於 $50\text{ }\mu\text{M}$ 。

依據其拮抗血管收縮肽 II 之能力，本發明化合物於下列 A II 輸注的老鼠模式中顯示抗高血壓作用。老鼠經用倍爾-尿烷 (Dial-Urethane) ($0.60\text{ 毫升}/\text{公斤}$ ，ip) 麻醉，用 PE240 作氣管插管。一個股動脈與兩股靜脈或頸動脈與對應的頸內靜脈以 PE50 插管。若插頸靜脈管，則兩管置於一個靜脈內。十二指腸之初部份 (恰於胃部的遠側) 經一個小的中線切開插 PE50 管。從動脈導管測量動脈壓及心率，手術後讓動脈壓安定 10 至 15 分鐘，然後靜脈輸注梅卡米拉明 (mecamylamine)，劑量 $3\text{ 毫克}/\text{公斤}$ ($1\text{ 毫升}/\text{公斤}$ 之 $3\text{ 毫克}/\text{毫升}$ 溶液)，產生神經節阻斷。神經節阻斷引起動脈壓下降的 50 mmHg 。在其餘實驗中，每 90 分鐘給用梅卡米拉明 (mecamylamine)。然後開始 A II 輸注進入其它的靜脈導管內， $0.25\text{ 微克}/\text{公斤}/\text{分鐘}$ ($9.6\text{ 微升}/\text{分鐘}$)。輸注 A II 使血壓回復至或稍高於控制組水平，一旦動脈血壓因輸注 A II 而安定，採計平均動

五、發明說明(17)

脈壓(MAP)及心率之基底值。試驗化合物，懸散於甲基纖維素中，然後經由十二指腸導管投藥，0.1, 3或30毫克/公斤於1毫升/公斤體積中，於試驗化合物投藥後15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 及240分鐘記錄平均動脈壓及心率數值。例如，實例2產品以3毫克/公斤id投藥，投藥後4小時，降低AII依賴血壓平均30%。

另依據其拮抗血管收縮肽II之能力，本發明化合物在下列Goldblatt(2K-1C)高血壓鼠模式中顯示抗高血壓作用。重150公克之司布格-道威(Sprague-Dawley)鼠用苯妥巴比妥(pentobarb-ital)(50毫克/公斤ip)麻醉，用彎成內徑為0.2毫米之銀線縮短左腎動脈。縮短後4-7週建立高血壓。此時，用苯妥巴比妥(pentobarb-ital)(50毫克/公斤IP)麻醉動物，右頸動脈插管。導管經皮下通至頸背側並向外。動物饑餓隔夜，但允許接近水，第二天早上進行實驗。頸動脈導管連接至血壓傳導器，此傳導器連接至MI²電腦數據取得系統或格拉斯(Grass)或貝克門(Beckman)記錄器記錄平均動脈壓(MAP)及心率。經口服用，給與老鼠本發明化合物(1, 3或10毫克/公斤)，洛撒坦(losartan)(30毫克/公斤)作為標準組或溶媒(0.5%甲基纖維素之蒸餾水溶液)，灌胃(ig)，以5毫克/公斤之體積作靜脈投藥，給與老鼠本發明化合物(0.03, 0.1, 1, 3或10毫克/公斤)或溶媒(≤50%

五、發明說明(18)

NaHCO₃ 之蒸餾水溶液)，以1毫克／公斤之體積。所有實驗中，整個實驗中將食鹽水輸注至動脈導管內，5微升／分鐘，以維持導管之開放性。各化合物投藥至分離的6-12隻鼠組，記錄MAP及心率24小時。投藥後第1小時每15分鐘，第2小時每30分鐘，每小時至8小時，然後於22，23，及24小時記錄數據。每次投藥後的時間點，對所有動物測定平均值作絕對MAP，MAP之改變(以mmHg計)及心率，計算平均值之標準誤差。例如，實例4之產物，以10毫克／公斤ig投藥，顯示投藥後23小時MAP最大降低66mmHg。實例4之產物，以0.1毫克／公斤iv投藥，顯示投藥後4小時MAP最大降低67mmHg。實例6之產物，以10毫克／公斤ig投藥，顯示投藥後9小時MAP最大降低71mmHg。

如舉例說明的，本發明化合物為有效的AII拮抗劑，因此可用於治療高血壓。在處理急性或慢性充血性心臟衰竭，原發及繼發性肺性醛固酮過高症，繼發性醛固酮過高症，原發及繼發性肺性高血壓，口服避孕藥所引起之高血壓，血管病如偏頭痛，雷諾病，腔性增殖及動脈硬化過程，腎疾病或其它疾病或療法之腎併發症如蛋白尿，腎小球腎炎，腎小球硬化，硬皮症，糖尿性腎病變，末期腎病，腎移植治療及其他方面亦有價值。這些化合物亦有用於治療再狹窄、左心室官能不良，糖尿性視網膜病，老年痴呆，促進認識力，眼內壓升高之治療，增

五、發明說明(19)

進視網膜血流。本發明化合物供此等及類似病症之應用為精於本技藝者顯知。

下列實例揭述特定步驟。此等實例舉例說明本發明，不應構成申請專利範圍中所列的本發明之限制。

實例

實例 1

2-甲基-7-氧-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,6,7,8-四氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-碳醛

2,4-二甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(822毫克, 2.00毫莫爾)[依據 J.W 艾林伯(Ellingboe)等人, 美國專利案 5,149,699 製得], 二氧化硒(222毫克, 2.00毫莫爾), 與二噁烷(10毫升)之混合物於迴流下加熱 6 小時。再加二氧化硒(222毫克, 2.00毫莫爾), 持續加熱 18 小時。過濾混合物, 濃縮濾液。由驟層析純化(10%MeOH/CH₂Cl₂)得到 316 毫克黃色泡沫狀物。此泡沫狀物與丙酮研磨, 於冷凍器中冷卻濾液, 得到 102 毫克(12%)產物, 呈淡白色固體, mp 246-247℃。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.47 (s, 3 H), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.90 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.64 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H).

IR (KBr, cm⁻¹) 1710.

分析計算值 C₂₃H₁₉N₇O₂: C, 64.93; H, 4.50; N, 23.05; 實測值: C, 65.00; H, 4.90; N, 23.41。

五、發明說明(20)

實例 2

2-羥甲基-4-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基
-6H-
甲基]-5,8-二氫_A-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

步驟 1

3-(6-甲基-2-甲氧基甲基-3H-嘧啶-4-酮-5-基)丙酸乙
基酯

NaOEt(0.088莫爾)在EtOH(自2.0公克Na與70毫升EtOH製得), 甲氧基乙脒氯化氫鹽(5.4公克, 0.044莫爾), 及乙醯基戊二酸二乙基酯(10.0公克, 0.044莫爾)之混合物在迴流下加熱24小時。濃縮混合物, 溶於水, 用濃HCl酸化至pH4, 用CH₂Cl₂萃取。萃出物用食鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 濃縮。與乙醚研磨得到4.6克(42%)產物, 呈淡白色固體, mp 87-90℃。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.45 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 12.40 (br s, 1 H).

步驟 2

3-(4-氯-6-甲基-2-甲氧基甲基嘧啶-5-基)丙酸乙基酯

3-(6-甲基-2-甲氧基甲基-3H-嘧啶-4-酮-5-基)丙酸乙基酯(4.00公克, 15.6毫莫爾)及磷醯氯(25毫升)於迴流下加熱2小時。濃縮混合物, 冷卻, 倒至冰塊上。加1N NaOH使pH成為6, 混合物用EtOAc萃取。萃出物經乾燥(MgSO₄), 濃縮, 得到3.6公克(84%)產物, 呈棕色油狀物。

五、發明說明(21)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 3.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.48 (s, 2 H).

步驟 3

8-[(4-溴苯基)甲基]-4-甲基-2-甲氧基甲基-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮

3-(4-氯-6-甲基-2-甲氧基甲基嘧啶-5-基)丙酸乙基酯(3.6公克, 0.013毫莫爾), 4-溴苄基胺氯化氫鹽(3.0公克, 0.013毫莫爾), NaHCO_3 (2.4公克, 0.028毫莫爾), 及正-BuOH(25毫升)之混合物於迴流下加熱24小時。濃縮混合物, 溶於水, 用 CH_2Cl_2 萃取。合併的萃出物乾燥(MgSO_4), 濃縮, 得到棕色油狀物。由驟層析純化(5%MeOH/ CH_2Cl_2)得到3.6公克(72%)產物, 呈淡白色固體, mp 64-66°C。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.40 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H).

分析計算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C, 54.27; H, 4.82; N, 11.17; 實測值: C, 54.31; H, 4.76; N, 11.03。

步驟 4

8-[(4-溴苯基)甲基]-2-羥甲基-4-甲基-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮

8-[(4-溴苯基)甲基]-4-甲基-2-甲氧基甲基-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮(1.00公克, 2.70毫莫爾)與吡啶(0.11公克, 1.30毫莫爾)之 CHCl_3 (9毫升)溶

五、發明說明(22)

液內添加碘三甲基矽烷(0.77公克, 3.80毫莫爾)。混合物在迴流下加熱30小時, 加MeOH(0.5毫升)。濃縮混合物, 溶於CH₂Cl₂, 用Na₂SO₃水溶液及食鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 濃縮。由驟層析純化(5%MeOH/CH₂Cl₂)得到0.54公克(56%)產物, 呈無色泡沫狀物。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.40 (s, 3 H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.43 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 5.09 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).

步驟5

2-羥甲基-4-甲基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮

8-[(4-溴苯基)甲基]-2-羥甲基-4-甲基-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮(0.95公克, 2.62毫莫爾), 2-[(1-第三-丁基)-1H-四唑-5-基]苯基硼酸(0.72公克, 2.9毫莫爾)[依據J.W艾林伯(Ellingboe)等人, 美國專利案5,149,699製得], 2M Na₂CO₃(5.5毫升), 肆(三苯基膦)鉀(0)(100毫克, 0.086毫莫爾), EtOH(3毫升)及甲苯(16毫升)之混合物迴流下加熱20小時。混合物用CH₂Cl₂稀釋, 分離層。有機相乾燥(MgSO₄), 濃縮, 得到橘色油狀物。由驟層析純化(4%MeOH/CH₂Cl₂)得到1.20公克(90%)產物, 呈無色泡沫。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.42 (s, 9 H), 2.41 (s, 3 H), 2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 5.08 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1 H).

五、發明說明(23)

步驟 6

2-羥甲基-4-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基
甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮

2-羥甲基-4-甲基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮(1.2公克, 2.50毫莫爾), 甲烷磺酸(2.40公克, 25.0毫莫爾), 以及甲苯(14毫升)之混合物在迴流下加熱20小時。濃縮混合物, 溶於水中, 用1N NaOH調整pH至7-8。水性混合物用EtOHc萃取(倒出), 用1N HCl酸化至pH4, 用CHCl₃萃取。CHCl₃層經乾燥(MgSO₄), 濃縮, 得到1.10公克泡沫狀物。用EtOH/丙酮研磨, 自EtOH再結晶, 得到0.45公克(46%)產物, 呈白色固體, mp 218-220℃。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.41 (s, 3 H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.91 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 5.15 (br s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.57 (m, 4 H).

分析計算值 C₂₃ H₂₁ N₇ O₂ : C, 64.43; H, 4.95; N, 22.94; 實測值: C, 64.73; H, 5.15; N, 22.55。

實例 3

4-羥甲基-2-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基
甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮

步驟 1

8-[(4-溴苯基) 甲基 -2-甲基-7-氧-5,6,7,8-四氫吡啶並
[2,3-d]-嘧啶-4-醛

五、發明說明(24)

8-[(4-溴苯基)甲基]-2,4-二甲基-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮(692毫克, 2.00毫莫爾)(依據實例2之步驟1-3所述步驟製得), 二氧化硒(244毫克, 2.20毫莫爾), 與二噁烷(10毫升)之混合物於迴流下加熱17小時。過濾混合物, 濃縮濾液。由驟層析純化(30% EtOAc/己烷)得到576毫克(80%)產物, 呈黃色固體, mp 124-126°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.70 (s, 3 H), 2.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 10.02 (s, 1 H).

IR (KBr, cm^{-1}) 1710, 1695.

分析計算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C, 53.35; H, 3.92; N, 11.66; 實測值: C, 53.16; H, 3.78; N, 11.51。

步驟2

8-[(4-溴苯基)甲基]-4-羥甲基-2-甲基-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮

8-[(4-溴苯基)甲基]-2-甲基-7-氧-5,6,7,8-四氫吡啶並[2,3-d]-嘧啶-4-碳醛(550毫克, 1.53毫莫爾)之四氫呋喃(5毫升)及異丙醇(2毫升)之溶液內加硼氫化鈉(116毫克, 3.05毫莫爾), 45分鐘後, 混合物冷卻至0°C, 吹入 CO_2 5分鐘。過濾混合物, 濃縮濾液, 得到677毫克黃色泡沫狀物。由驟層析純化(5% MeOH/ CH_2Cl_2)得到496毫克(90%)產物, 呈淡白色固體, mp. 159-160°C。

五、發明說明(25)

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.65 (s, 3 H), 2.75 (s, 4 H), 4.40 (br s, 1 H), 4.63 (s, 2H), 5.26 (s, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H).

分析計算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C, 53.05; H, 4.45; N, 11.60; 實測值 : C, 52.60; H, 4.37; N, 11.47。

步驟 3

4-羥甲基-2-甲基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮

8-[(4-溴苯基)甲基]-4-羥甲基-2-甲基-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮(490毫克, 1.35毫莫爾), 2-[(1-第三-丁基)-1H-四唑-5-基]苯基硼酸(367毫克, 1.49毫莫爾), [依據J.W艾林伯(Ellingboe)等人, 美國專利案5,149,699製得], Mg_2CO_3 (287毫克, 2.71毫莫爾), 肆(三苯基膦)鈦(0)(78毫克, 0.07毫莫爾), EtOH (1毫升), 水(2毫升)及甲苯(6毫升)之混合物迴流下加熱23小時。混合物用EtOAc稀釋, 用飽和 NaHCO_3 水溶液, 食鹽水清洗, 乾燥(MgSO_4), 濃縮, 得到黃色油狀物。由驟層析純化(5%MeOH/ CH_2Cl_2)得到590毫克(90%)產物, 呈淡白色泡沫。分析試樣(40毫克)自乙醚/丙酮再結晶, mp 164-166°C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (s, 9 H), 2.63 (s, 3 H), 2.74 (s, 4 H), 4.40 (br s, 1H), 4.63 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.45 (m, 3 H), 7.84 (m, 1 H).

分析計算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$: C, 67.06; H, 6.04; N, 20.28; 實測值 : C, 66.99; H, 6.07; N, 19.91。

五、發明說明(26)

步驟 4

4-羥甲基-2-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基
甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮

4-羥甲基-2-甲基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)
聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-
7-酮(550毫克, 1.14毫莫爾), 甲烷磺酸(1.10公克,
11.40毫莫爾), 以及甲苯(10毫升)之混合物在迴流下加
熱4天。濃縮混合物, 加1N KOH, 混合物用CHCl₃萃取
(倒出), 水相用1N HCl酸化至pH4-5, 用CHCl₃萃取。
萃出物濃縮, 得到94毫克黃色泡沫狀物。用丙酮研磨,
自EtOH再結晶, 得到46毫克(9%)產物, 呈白色固體, mp
246-247°C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.47 (s, 3 H), 2.72 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 2.97 (t, J =
8.1 Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 5.26 (br s, 1 H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz,
2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H)。

分析計算值 C₂₃ H₂₁ N₇ O₂ : C, 64.63; H, 4.95;
N, 22.94; 實測值: C, 64.41; H, 4.88; N, 22.20。

實例 4

2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-
基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]-嘧啶-7-酮倍半水合物

步驟 1

2,6-二甲基-5-碘-4-羥基嘧啶

機械攪拌的2,6-二甲基-4-羥基嘧啶(50.0公克, 0.403
莫爾), 碘(102.2公克, 0.403莫爾), 1N NaOH(503毫升)

五、發明說明(27)

混合物在迴流下加熱2小時。混合物用 CHCl_3 萃取(自溶液產生一些產物，過濾收集：24.5公克)。萃出物乾燥(MgSO_4)，濃縮，得到40.9公克橘色固體，其含起始物質與產物。用 EtOAc 研磨，得到26.0公克產物。產物之總產率為50.5公克(50%)， mp 208-210(分解)。分析試樣自 EtOH 再結晶， mp 216-218 $^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.21 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 12.58 (br s, 1 H).

分析計算值 $\text{C}_6\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}$: C, 28.82; H, 2.82; N, 11.20; 實測值: C, 28.85; H, 2.76; N, 10.98。

步驟2

4-氯2,6-二甲基-5-碘嘧啶

2,6-二甲基-5-碘-4-羥基嘧啶(24.5公克，0.098莫爾)，磷醯氯(30.0公克，0.196莫爾)與甲苯(200毫升)之混合物迴流加熱1小時。濃縮混合物，加冰水(100毫升)。用2.5N NaOH 調整pH至5，混合物用 CH_2Cl_2 萃取。合併之萃出物用食鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，濃縮得到24.6公克棕色固體。粗產物與26.0公克同樣製備的物質合併，通過矽膠短柱過濾，用 CHCl_2 溶離，得到33.8公克(62%)產物，呈黃色固體。分析試樣自己烷/ CH_2Cl_2 再結晶， mp 62-64 $^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.61 (s, 3 H), 2.73 (s, 2 H).

分析計算值 $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClIN}_2$: C, 26.84; H, 2.26; N, 10.44; 實測值: C, 27.04; H, 2.15; N, 10.14。

五、發明說明(28)

步驟 3

4-氯-2,6-二甲基-5-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶

4-氯-2,6-二甲基-5-碘嘧啶(13.5公克, 0.050莫爾), (1-乙氧基乙烯基)三丁基錫(20.0公克, 0.055莫爾), 氯化鋰(6.4公克, 0.150莫爾), 肆(三苯基膦)鈀(0)(1.7公克, 0.0015莫爾)及二噁烷(100毫升)之混合物迴流加熱23小時。另加肆(三苯基膦)鈀(0)(1.1公克, 0.0010莫爾), 持續加熱25小時。冷卻混合物, 用EtOAc稀釋, 加1N KF(100毫升)。通過次乙醯塑料過濾去除固體, 分層。有機相用pH7 磷酸鹽緩衝液(100毫升), 食鹽水(100毫升)清洗, 乾燥(MgSO₄), 濃縮。由驟層析純化(二次; 5-10%EtOAc/己烷), 得到6.44公克(61%)產物, 呈無色油狀物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.21 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.52 (d, J = 2.8 Hz, 1 H).

分析計算值 C₁₀ H₁₃ Cl N₂ O: C, 56.47; H, 6.16; N, 13.17; 實測值: C, 55.13; H, 5.97; N, 13.16。

步驟 4

4-(4-溴苄基胺基)-2,6-二甲基-5-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶

4-氯-2,6-二甲基-5-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶(3.00公克, 0.0141莫爾), 4-溴苄基胺氯化氫鹽(3.45公克, 0.0155莫爾), NaHCO₃(2.37公克, 0.0282莫爾), 以及正-丁醇(20毫升)之混合物迴流下加熱70小時。濃縮混

五、發明說明(29)

合物，溶於EtOAc，用水清洗，乾燥(MgSO₄)，濃縮。
用乙醚/己烷研磨，得到2.84公克(56%)產物，呈白色
固體。分析試樣自乙醚/己烷再結晶，mp 111-113℃。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.24 (s, 3H),
3.84 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.18 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.50 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.53
(d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.46 (d, J
= 8.3 Hz, 2 H).

分析計算值 C₁₇ H₂₀ Br N₃ O: C, 56.36; H, 5.56;
N, 11.60; 實測值: C, 56.64; H, 5.64; N, 11.48。

步驟5

甲基(4-(4-溴苄基胺基)-2,6-二甲基嘧啶-5-基]酮

4-(4-溴苄基胺基)-2,6-二甲基-5-(1-乙氧基乙烯基)
嘧啶(2.72毫克, 7.51毫莫爾), 1N HCl(8.3毫升), 以
及丙酮(8毫升)之溶液迴流加熱2.5小時。減壓下去除
丙酮, 水相用1N KOH調整pH4。過濾收集所得白色沉澱
物, 得到2.24公克(89%)產物, 呈白色固體。分析試樣
自己烷再結晶, mp 78-80℃。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.30 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 4.57 (d,
J = 5.8 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.34 (t, J =
5.8 Hz, 1 H).

分析計算值 C₁₅ H₁₆ Br N₃ O: C, 53.91; H, 4.83;
N, 12.57; 實測值: C, 53.87; H, 4.77; N, 12.55。

步驟6

甲基[2,6-二甲基-4-[(2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基))
聯苯基-4-基甲基]胺基]嘧啶-5-基]-酮

五、發明說明(30)

甲基(4-(4-溴苄基胺基)-2,6-二甲基嘧啶-5-基]酮
(1.67公克, 5.00毫莫爾)與肆(三苯基膦)鉀(0)(0.29公克, 0.25毫莫爾)之甲苯(20毫升)溶液的加熱溶液內,
以1小時分數次加2-[(1-第三-丁基)-1H-四唑-5-基]苯
基硼酸(1.50公克, 6.10毫莫爾)[依據J.W艾林伯
(Ellingboe)等人, 美國專利案5,149,699製得],
 Na_2CO_3 (1.06公克, 10.00毫莫爾)水(10毫升)溶液與
 EtOH (5毫升)溶液。持續加熱2.5小時。混合物用 EtOAc
稀釋, 分層。有機層用0.1N NaOH , 食鹽水清洗, 乾燥
(MgSO_4), 濃縮。由驟層析純化(40-40% EtOAc /己烷)
, 用己烷研磨得到1.71公克(75%)產物, 呈白色固體。
分析試樣自乙醚再結晶, mp 131-132°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.54 (s, 9 H), 2.51 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H),
4.71 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.45
(m, 3 H), 7.88 (m, 1 H), 9.0 (br s, 1 H).

分析計算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$: C, 68.55; H, 6.42; N,
21.52; 實測值: C, 68.56; H, 6.40; N, 21.19。

步驟7

2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)
聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

向 NaH (礦油中60%懸浮液; 0.24公克, 5.93毫莫爾)之
碳酸二乙基酯(1.40公克, 11.85毫莫爾)及 THF (10毫升)
之加熱懸浮液內以10分鐘加甲基[2,6-二甲基-4-[2'-(1-
第三丁基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基)胺基]嘧啶

五、發明說明(31)

-5-基]-酮(1.08公克, 2.37毫莫爾)之THF(10毫升)溶液。持續加熱1.5小時。濃縮混合物, 溶於水中, 用乙醚萃取二次(倒出)。水相酸化至pH4, 過濾收集沉澱物, 得到965毫克(85%)產物。分析試樣自丙酮再結晶, mp 235-237℃。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (s, 9 H), 2.72 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 5.52 (s, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.44 (m, 3 H), 7.84 (m, 1 H).

分析計算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$: C, 67.34; H, 5.65; N, 20.36; 實測值: C, 66.97; H, 5.58; N, 20.06。

步驟8

2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮倍半水合物

2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(925毫莫爾), 甲烷磺酸(1.84公克, 19.2毫莫爾), 以及甲苯(10毫升)之混合物在迴流下加熱28小時。加1N KOH(25毫升), 混合物用EtOAc萃取二次(倒出)。水相用1N HCl酸化至pH4, 過濾收集沉澱物(560毫克)。自EtOH/水再結晶, 得到424毫克(52%)產物, 呈淡白色固體, mp 278-280℃(分解)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.55 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.47 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.58 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H).

五、發明說明(32)

分析計算值 $C_{23}H_{19}N_7O_2 \cdot 1.5H_2O$: C, 61.05;
H, 4.90; N, 21.67; 實測值: C, 60.74; H, 4.94;
N, 21.25。

實例 5

2,4-二甲基-6-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基
甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

步驟 1

2,4-二甲基-8-[2'-(1-三苯基甲基-1H-四唑-5-基)聯苯
基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

向 2,4-二甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲
基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮 (2.00 公克,
4.86 毫莫爾) [依據 J.W 艾林伯 (Ellingboe) 等人, 美國專
利案 5,149,699 製得] 之 $CHCl_3$ (50 毫升) 溶液內加三乙胺
(0.49 公克, 4.86 毫莫爾) 及三苯基甲基氯 (1.36 公克,
4.86 毫莫爾)。2.5 天後, 混合物用 0.1N NaOH, 食鹽水清
洗, 乾燥 ($MgSO_4$), 濃縮得到白色泡沫狀物。用己烷研
磨得到 2.64 公克 (85%) 產物, 呈白色固體, mp 160-161
°C。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.35 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.66 (t, J = 7.8 Hz, 2 H),
2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 6.81 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 6.98 (d, J = 8.1
Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (m, 9 H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.55
(m, 2 H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1 H)。

分析計算值 $C_{42}H_{35}N_7O$: C, 77.16; H, 5.40; N,
15.00; 實測值: C, 77.32; H, 5.34; N, 14.86。

五、發明說明(33)

步驟 2

2,4-二甲基-6-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

向冷卻的(-78℃)2,4-二甲基-8-[2'-(1-三苯基甲基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.57公克, 2.41毫莫爾)之THF(5毫升)溶液內加0.5M六甲基二矽疊氮之甲苯(5.5毫升, 2.75毫莫爾)溶液。45分鐘後, 加(+)-樟腦磺醯基氧吡丙烷之THF(5毫升)溶液。以5小時將混合物加溫至5℃。加水(2毫升)與CF₃CO₂H(2毫升), 持續攪拌1小時。加1N NaOH(30毫升), 混合物用EtOAc萃取(倒出)。水相用1N HCl酸化至pH4, 用CHCl₃萃取。萃出物乾燥(MgSO₄), 濃縮。由驟層析純化(5-10%MeOH/CHCl₃), 得到377毫克黃色油狀物。自丙酮結晶, 產生234毫克(23%)產物, 呈淡白色固體, mp 154-156℃。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.37 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.80 (dd, J = 15.8, 10.7 Hz, 1 H), 3.11 (dd, J = 15.8, 6.2 Hz, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 5.12 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 5.92 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.28 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.50 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1 H).

實例 6

5-羥基-2,4-二甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-6,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

向冷卻的(0℃), 機械攪拌的2,4-二甲基-8-[2'-(1H-

五、發明說明(34)

四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(8.2公克, 0.020莫爾)[依據J.W艾林伯(Ellingboe)等人, 美國專利案5,149,699製得], MgSO_4 (14.4公克, 0.120莫爾)與水(285毫升)混合物內加2.5N NaOH (8.78毫升)。所得混合物用2N HCl (0.7毫升)調整至pH7.0-7.5。以2小時40分鐘滴加 KMnO_4 (6.3公克, 0.040莫爾)之水(362毫升)溶液, 混合物溫至室溫。24小時後, 再加 MgSO_4 (5.04公克, 0.040莫爾)及 KMnO_4 (2.2公克, 0.014莫爾), 持續攪拌24小時。反應混合物通過Solka Floc過濾, 濾液濃縮成約200毫升。用 KH_2PO_4 (13.6公克)調整pH至約4, 過濾收集沉澱物。此物質溶於甲醇, 過濾得到1.96公克。通過Solka Floc過濾回收之 MnO_2 於水(400毫升)中攪拌, 過濾。濾液用 KH_2PO_4 處理使pH至4, 過濾收集沉澱物。此物質溶於甲醇, 過濾得到1.36公克。合併之物質由驟層析純化(10-30% MeOH / CHCl_3), 用 EtOAc 與 MeOH 研磨, 用水研磨, 得到0.67公克(8%)產物, 呈白色固體, mp 154-167°C。

分析計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.4\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$:
C, 62.18; H, 5.73; N, 20.64; 實測值: C, 62.24;
H, 5.73; N, 20.41。

五、發明說明 ()

實例 7

4-乙基-5-羥基-2-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

標題化合物藉由6-乙基-5-碘-4-羥基-2-甲基-嘧啶取代2,6-二甲基-5-碘-4-羥基嘧啶，依實例4中步驟1至8敘述2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮的程序製備，產物以白色固體取得，mp 242-244℃。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21 (t, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.21 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H), 11.96 (s, 1 H).

實例 8

5-羥基-2,4-二甲基-8-[2'-(1-甲基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

依實例4，於NaH (60%分散液；40 mg, 1.5 mmol)於DMF (3.0 ml)的冷卻(0℃)懸浮液中添加2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮(480 mg, 1.14 mmol)製備。在室溫下攪拌混合物15分鐘，添加碘甲烷(180 mg, 1.30 mmol)。持續攪拌18小時。添加水，混合物以 CH_2Cl_2 萃取。萃取液經乾燥及濃縮，以駁層析(10%甲醇/乙醚)純化，以乙醚

36-a

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

／ EtOAc 研磨及以熱 EtOAc 研磨得到 180 mg 白色固體的產物

, mp 250-253°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.52 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 5.42 (s, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 6.97 (d, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 7.61 (m, 3 H), 7.72 (m, 1 H), 11.94 (s, 1 H).

實例 9

5-羥基-2-羥甲基-4-甲基-8-[2'-(1-1H-四唑-5-基)-聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮

(A) 2-甲氧甲基-4-甲基-5-羥基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)-聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮依 2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)-聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮 (實例 4 步驟 7) 之相同方法製備, 但步驟 1 中使用 2-甲氧甲基-6-甲基-4-羥基嘧啶作為起始物質。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.37(s, 9H), 2.84(s, 3H), 3.32(s, 3H), 4.52(s, 2H), 5.45(s, 2H), 5.91(s, 1H), 6.95(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.57(m, 2H) and 7.78(m, 1H).

(B) 0°C 下, 經由注射筒將 BBr_3 (1 M 於 CH_2Cl_2 , 5.75 mmole, 5.75 ml) 添加於由 A 所得之 2-甲氧甲基-4-甲基-5-羥基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)-聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮 (1.47 g, 2.87 mmole) 於乾二氯甲烷 (7.5 ml) 之溶液中。在 3 小時內使

五、發明說明 ()

攪拌及回至室溫，傾析反應之液相，添加更多之二氯甲烷及攪拌3分鐘，而後傾析。添加冷1 N 水性 NaOH (6 ml)，而後新鮮二氯甲烷 (18 ml) 於固態殘留物中。所有固體均溶解時將有機相分離，以稀鹽水清洗，乾燥 (MgSO₄)，過濾及蒸發。產物經由駁層析法，使用乙酸乙酯作為溶離劑純化。產量為 1.12 g。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.51(s, 9H), 2.87(s, 3H), 4.80(s, 2H), 5.55(s, 2H), 6.15(s, 1H), 7.06(m, 2H), 7.34 (series of m, 5H), and 7.85(d, 1H).

(C) 在油浴中加熱自 B 所得之 2-羥甲基-4-甲基-5-羥基-8-[2'-(1-第三丁基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮 (0.90 g) 於甲苯 (5 ml) 與濃鹽酸 (6 ml) 之混合物至 100 °C 達 10 小時。冷卻該混合物，蒸發以去除甲苯及小心調整 pH 值至 5 ~ 6，攪拌及經由真空過濾收集固體時，該水性混合物被冷卻至 ~0 °C。在氮氣下以少許冷水，接著以乙醚清洗，而後乾燥。終產物經由第一次以標準相層析法 (使用二氯甲烷 / 甲醇梯度 80 % / 20 % 多至 55 % / 45 % 作為溶離劑)，而後逆相層析法 (使用水 / 乙腈 / 三氯乙酸，~ 70 % / 30 % / 0.08 % 作為溶離劑) 以產生標題化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.84(s, 3H), 4.55(s, 2H), 5.50(s, 2H), 5.90(s, 1H), 6.97(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.54(m, 2H) and 7.64(m, 2H).

(-)-FAB MS *m/z* 440 [M-H].

36 - c

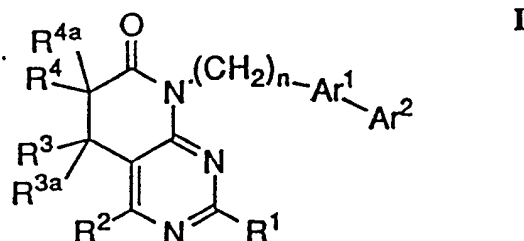
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 作為抗高血壓劑之經取代之吡啶並嘧啶酮

本發明係關於經取代之通式 I 化合物



其中

 n 是 1 ;

R^1 與 R^2 獨立為 H , 甲基 , 乙基 , 丙基 , 異丙基 , 羥基甲基 , 1-羥基乙基 , 1-羥基丙基 , 1-羥基丁基 , 1-羥基異丁基 , 甲醯基 , 羰基甲基 , 羰基乙基 , 羰基丙基 , 羰基丁基 , 羧基 , 或羧基甲基 , 羧基乙基 , 羧基丙基或羧基丁基 ;

R^3 與 R^4 獨立為 H , 甲基 , 乙基 , 丙基或羥基 ;

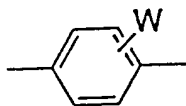
R^{3a} 與 R^{4a} 為 H , 或 $-CR^3R^{3a}$ 及 $-CR^4R^{4a}$ 之一為羰基 ;

其限制條件為 R^1 與 R^2 至少其中之一必為羥基 ($C_1 - C_4$

烷基) , 甲醯基 , 羰基 ($C_1 - C_4$ 烷基) , 羧基 , 或羧基

($C_1 - C_4$ 烷基) ; 或 R^3 與 R^4 至少其中之一必為羥基 ;

或 $-CR^3R^{3a}$ 及 $-CR^4R^{4a}$ 之一必為羰基 ;

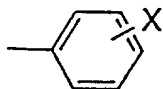
 Ar^1 是

其中 W 是 H , 低 $C_1 - C_6$ 烷基 , 鹵素 , 羥基或 $C_1 - C_6$

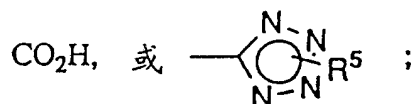
烷氧基 ;

附註：本案已向 美 國 (地區) 申請專利、申請日期： 案號：
1993年3月24日 第08/036,615號 2.1994年1月10日 第08/179,461號

四、中文發明摘要（發明之名稱：

Ar² 是

[其中 X 是



（其中 R⁵ 是 H, CH₃, 第三-丁基, 三-正-丁基甲錫烷基, 或三苯基甲基）]；或該化合物之互變體，或該化合物或互變體之藥劑可接受鹽。

式(I)化合物可用於治療高血壓及充血性心衰竭，亦描述含式 I 化合物及藥劑可接受載劑之藥學組成物，以及製備式 I 化合物之方法。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

附註：本案已向

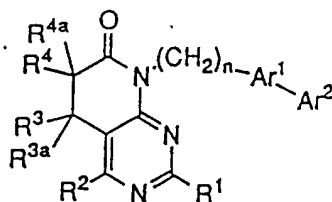
國（地區）申請專利、申請日期：

案號：

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

Substituted pyridopyrimidinones as antihypertensives

This invention relates to substituted pyridopyrimidinones of general formula (I):



wherein

n is 1;

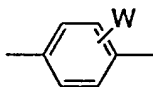
R¹ and R² are independently H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 1-hydroxybutyl, 1-hydroxyisobutyl, formyl, carbonylmethyl, carbonylethyl, carbonylpropyl, carbonylbutyl, carboxy, or carboxymethyl, carboxyethyl, carboxypropyl, or carboxybutyl;

R³ and R⁴ are, independently, H, methyl, ethyl, propyl, or hydroxy;

R^{3a} and R^{4a} are H, or one of -CR³R^{3a} and -CR⁴R^{4a} is a carbonyl group;

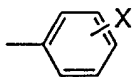
with the proviso that at least one of the groups R¹ and R² must be hydroxy(C₁-C₄alkyl), formyl, carbonyl(C₁-C₄alkyl), carboxy, or carboxy (C₁-C₄alkyl); or at least one of R³ and R⁴ must be hydroxy, or one of -CR³R^{3a} and -CR⁴R^{4a} must be a carbonyl group;

Ar¹ is

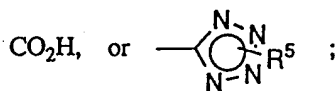


wherein W is H, lower C₁-C₆alkyl, halogen, hydroxy, or C₁-C₆alkoxy;

Ar² is



wherein X is



wherein R⁵ is H, CH₃, tert-butyl, tri-n-butylstannyl, or triphenylmethyl; or a tautomer of said compound, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer.

The compounds of Formula I are useful for treating hypertension and congestive heart failure. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing compounds of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier and methods for production of the compounds of Formula I.

六、申請專利範圍

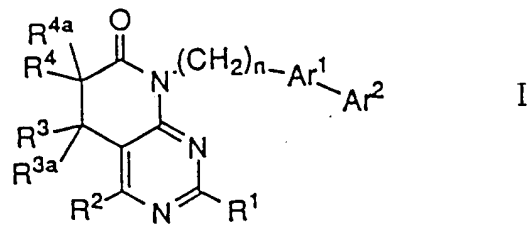
公 告 本

修正
補充 本86年7月3日

第 83102290 號「作為抗高血壓劑之經取代之吡啶並嘧啶」專利案
(85年7月修正)

六 申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



其中

n 是 1；

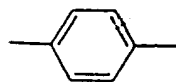
R^1 與 R^2 獨立為 H，甲基，乙基，丙基，異丙基，羥基甲基，1-羥基乙基，1-羥基丙基，1-羥基丁基，1-羥基異丁基，或甲醯基；

R^3 與 R^4 獨立為 H，或羥基；

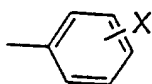
R^{3a} 與 R^{4a} 為 H，

其限制條件為 R^1 與 R^2 至少其中之一必為羥基 ($C_1 - C_4$ 烷基)，或甲醯基；或 R^3 與 R^4 至少其中之一必為羥基；

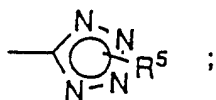
Ar^1 是



六、申請專利範圍

Ar² 是

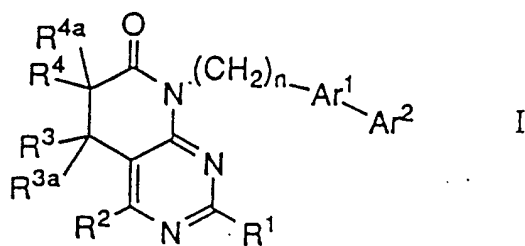
[其中 X 是

(其中 R⁵ 是 H, CH₃ 或第三-丁基)

; 或該化合物之互變異構物,

或該化合物或互變體之藥劑可接受鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其係式 I 化合物,



其中

n 是 1 ;

R¹ 與 R² 獨立為 H, 甲基, 乙基, 羟基甲基或甲酰基;R³ 與 R⁴ 獨立為 H 或羟基;

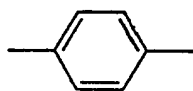
六、申請專利範圍

R^{3a} 與 R^{4a} 為 H ；

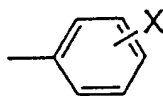
其限制條件為 R^1 與 R^2 至少其中之一必為經基甲基或
甲醯基；

或 R^3 與 R^4 至少其中之一必為經基；

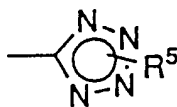
Ar^1 是



Ar^2 是



[其中 X 是



(其中 R^5 是 H, CH_3 或第三-丁基)]；或該化合物之
互變體，

或該化合物或互變體之藥劑可接受鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 2-甲基-7-氫-8-
[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,6,7,8-四氫

六、申請專利範圍

吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-碳醛或其藥劑可接受鹽。

4.如申請專利範圍第1項之化合物，其為2-羥基甲基-4-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮或其藥劑可接受鹽。

5.如申請專利範圍第1項之化合物，其為4-羥基-2-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮或其藥劑可接受鹽。

6.如申請專利範圍第1項之化合物，其為2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮及或藥劑可接受鹽。

7.如申請專利範圍第1項之化合物，其為2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-6,8-二氫-5H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮或其藥劑可接受鹽。

8.如申請專利範圍第1項之化合物，其為2,4-二甲基-6-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-5,8-二氫-6H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮或其藥劑可接受鹽。

9.如申請專利範圍第1項之化合物，其為4-乙基-5-羥基-2-甲基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮。

10.如申請專利範圍第1項之化合物，其為5-羥基-2,4-二甲基-8-[2'-(1-甲基-1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮。

六、申請專利範圍

11. 一種具拮抗血管收縮肽 II 活性之藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項所定義之式 I 化合物，或該化合物之互變異構物，或該化合物或互變異構物之藥劑可接受鹽，以及藥劑可接受載體，且可用於治療高血壓、充血性心臟衰竭及預防再狹窄。
12. 一種具拮抗血管收縮肽 II 活性之藥學組成物，其可用於抗高血壓且包含治療高血壓有效量之如申請專利範圍第 1 項所定義之式 I 化合物，或該化合物之互變異構物，或該化合物或互變異構物之藥劑可接受鹽，以及藥劑可接受載體。
13. 一種具拮抗血管收縮肽 II 活性之藥學組成物，其可用於治療充血性心臟衰竭，包含治療充血性心臟衰竭有效量之如申請專利範圍第 1 項所定義之式 I 化合物，或該化合物之互變異構物，或該化合物或互變異構物之藥劑可接受鹽，以及藥劑可接受載體。
14. 一種具拮抗血管收縮肽 II 活性之藥學組成物，其用於防止再狹窄且包含治療防止再狹窄有效量之如申請專利範圍第 1 項所定義之式 I 化合物，或該化合物之互變異構物，或該化合物或互變異構物之藥劑可接受鹽，以及藥劑可接受載體。
15. 如申請專利範圍第 11 至 14 項任一項之藥學組成物，其特徵在於包含如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，

六、申請專利範圍

係選自 2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-8H-吡啶並[2,3-d]噻啶-7-酮及 2,4-二甲基-5-羥基-8-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯基-4-基甲基]-6,8-二氫-5H-吡啶並[2,3-d]噻啶-7-酮，或該化合物之互變異構物，或該化合物或互變異構物之藥劑可接受鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙