[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01807500.2

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1312153C

[22] 申请日 2001.2.15 [21] 申请号 01807500.2

[30] 优先权

[32] 2000. 2.17 [33] KR [31] 2000/7625

[86] 国际申请 PCT/KR2001/000227 2001.2.15

[87] 国际公布 WO2001/060825 英 2001.8.23

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.29

[73] 专利权人 SK 化学株式会社

地址 韩国京畿道

共同专利权人 引头基因组有限公司

[72] 发明人 金大起 李周永 柳到弦 李男奎 李硕镐 金南镐 金载善 柳济虎 崔镇永 林光津 崔元瑄 金兑坤 车 动

[56] 参考文献

CN1057464A 1992.1.1

WO9954333A 1999.10.28

审查员 徐 赤

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 7 页 说明书 186 页

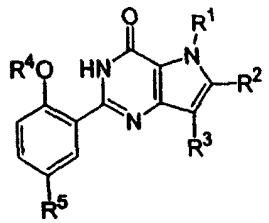
[54] 发明名称

吡咯并嘧啶酮衍生物,其制备方法及用途

[57] 摘要

本发明系关于式(1)的一系列吡咯并嘧啶酮衍生物，其制备方法、在其制备时的中间体、其作为治疗剂的用途，以及含有它的药物组合物。

1. 一种式(1)化合物，及其在药学上可接受的盐和溶剂化物，



(1)

其中R^1为H;可选择性地被一或多个氟原子取代的C_1-C_3烷基;或C_3-C_6环烷基;

R^2为H; 卤素原子; 可选择性地被OH、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_6环烷基，或被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; C_3-C_6环烷基; C_2-C_6链烯基; 或C_2-C_6炔基;

R^3为H; 可选择性地被OH、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_6环烷基，或被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; C_3-C_6环烷基; C_2-C_6链烯基; 或C_2-C_6炔基;

R^4为可选择性地被C_3-C_6环烷基，或被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; C_2-C_6链烯基; C_2-C_6炔基; 或C_3-C_6环烷基;

R^5为$SO_2NR^6R^7$; $NHSO_2NR^6R^7$; $NHCOCONR^6R^7$; $NHSO_2R^8$; $NHCOR^8$; 或苯基或杂环基，其中的任一个可选择性地被一或多个氟原子或C_1-C_3烷基取代;

R^6和R^7各自独立地为H，或可选择性地被OH、CO_2H、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_6环烷基，或被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; 或与和它们相连的氮原子一起形成单环的环，选自咪唑、氮丙啶、氮丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪和高哌嗪，或双环的环，选自2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷和3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷，其中所述的基团可选择性地被R^9取代;

R^8为可选择性地被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; 或C_3-C_7环烷基;

R^9为可选择性地被一或多个卤素原子、OH、C_1-C_3烷氧基或四唑基团取代的C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_3烷氧基可选择性地被一或多个氟原

子、CO_2R^{10}、$NR^{11}R^{12}$或$C=NR^{13}(NR^{14}R^{15})$取代，所述四唑基可选择性地被C_1-C_3烷基取代；或者R^9为一或多个含有氮的杂芳基基团，其可选择性地被一或多个氟原子取代；

R^{10}为H；或可选择性地被OH、$NR^{11}R^{12}$、一或多个氟原子，或以含有氮的杂环，选自吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯和咪唑取代的C_1-C_4烷基，其中该氮原子直接与C_1-C_4烷基结合；

R^{11}和R^{12}各自独立地为H或C_1-C_4烷基；

R^{13}为H；可选择性地被一或多个氟原子取代的C_1-C_4烷基；或C_3-C_6环烷基；且

R^{14}和R^{15}各自独立地为H，或可选择性地被一或多个氟原子取代的C_1-C_4烷基；C_3-C_6环烷基；或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基或高哌嗪基基团，其中所述的基团可选择性地被C_1-C_3烷基取代。

2. 根据权利要求1的化合物，其中

R^1为H；甲基；或乙基；

R^2为H；甲基；或卤素原子；

R^3为C_1-C_4烷基，其选择性地被一个或多个氟原子取代；

R^4为乙基；正-丙基；或烯丙基；

R^5为$SO_2NR^6R^7$；或$NHSO_2R^8$；

R^6和R^7与和它们相连的氮原子一起形成哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基，其中所述的基团被R^9取代；

R^8为甲基；

R^9为可选择性地被一或多个卤素原子、OH、CO_2R^{10}，或被四唑基取代的C_1-C_4烷基，所述四唑基可选择性地被C_1-C_3烷基取代；且

R^{10}为H。

3. 根据权利要求2的化合物，其中

R^1为甲基或乙基；

R^2为H；

R^3为乙基；正-丙基；3-氟丙基；或环丙基甲基；

R^4为乙基；或正-丙基；

R^5为$SO_2NR^6R^7$；或$NHSO_2R^8$；

R^6和R^7与和它们相连的氮原子一起形成哌啶基或哌嗪基，其中所述的基团被R^9取代；

R^8为甲基；

R^9为可选择性地被一或多个氟或氯原子、OH、CO_2R^{10}，或被四唑基取代的C_1-C_4烷基；且

R^{10}为H。

4. 根据权利要求3的化合物，其中所述的化合物选自：

2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(2-乙氧基-5-(4-正-丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-乙基-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-(3-氟丙基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

7-环丙甲基-2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-乙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基

-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(羟基羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(羟基羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟基羰基乙基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(2-羟基羰基乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

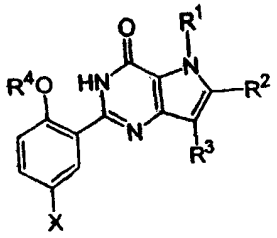
2-(2-乙氧基-5-(4-(1H-四唑-5-基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

及其在生理学上可接受的盐和溶剂化物。

5. 一种药物组合物，包括根据权利要求1至4中任一项的式(1)化合物，或其在药学上可接受的盐，或其溶剂化物，以及在药学上可接受的稀释剂或载体。

6. 根据权利要求1至5中任一项的式(1)化合物或其在药学上可接受的盐，或其溶剂化物，或含有其中的任一个的药物组合物，在制造用来治疗阳萎、雌性的性功能障碍、稳定的、不稳定和多变的心绞痛、高血压、肺动脉高压、充血性心衰、肾衰竭、粥样硬化、降低血管开放的状况、周围血管疾病、血管障碍、炎症性疾病、中风、支气管炎、慢性气喘、过敏性气喘、过敏性鼻炎、青光眼，以及特征为肠蠕动障碍的疾病的药物中的用途。

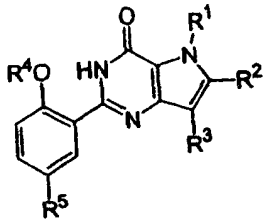
7. 一种式(2)或(3)化合物:



(2): $X = SO_2Y$
(3): $X = NH_2$

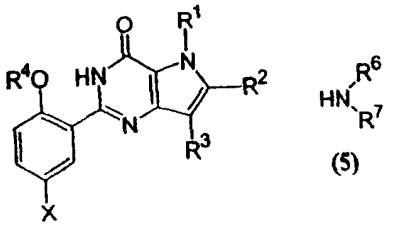
其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前在权利要求1中的定义，且Y为氯、溴或氟原子。

8. 一种制备式(1)化合物及其在药学上可接受的盐的方法:



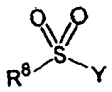
(1)

其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如同先前在权利要求1中的定义，(a)其包括使式(2)-(4)化合物:

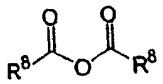


(2): $X = SO_2Y$
(3): $X = NH_2$
(4): $X = CN$

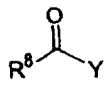
(5)



(6)

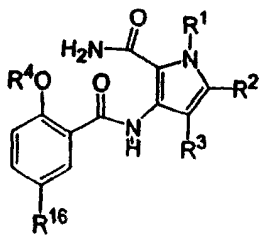


(7)



(8)

其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前在权利要求1中的定义，且Y代表卤素原子，在适当的反应条件下与式(5)-(8)的适当化合物反应，其中R^6、R^7和R^8如同先前在权利要求1中的定义，且Y代表卤素原子，或(b)其包括环化式(25)的化合物:

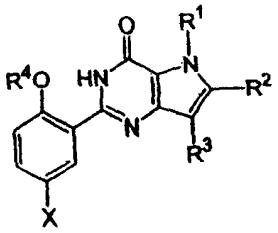


(25)

其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前在权利要求1中的定义，且R^{16}为如同先

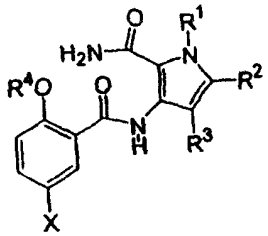
前在权利要求1中定义的基团R^5。

9. 一种制备式(2)和(3)化合物的方法：



(2): $X = SO_2Y$
(3): $X = NH_2$

其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前在权利要求1中的定义，且Y为氯、溴或氟原子，其包括环化式(12)或(13)的化合物，随后进行适当的转化：



(12): X = H
(13): $X = NO_2$

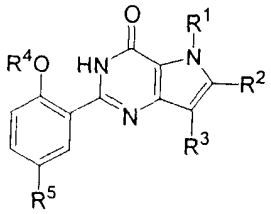
其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前在权利要求1中的定义。

吡咯并嘧啶酮衍生物，其制备方法及用途

发明背景

发明领域

本发明系关于式(1)的一系列吡咯并嘧啶酮衍生物，其制备方法、在其制备时的中间体、其作为治疗剂的用途，以及含有它的药物组合物，



(1)

其中R^1为H;可选择性地被一或多个氟原子取代的C_1-C_3烷基;或C_3-C_6环烷基;

R^2为H; 卤素原子; 可选择性地被OH、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_6环烷基，或被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; C_3-C_6环烷基; C_2-C_6链烯基; 或C_2-C_6炔基;

R^3为H; 可选择性地被OH、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_6环烷基，或被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; C_3-C_6环烷基; C_2-C_6链烯基; 或C_2-C_6炔基;

R^4为可选择性地被C_3-C_6环烷基，或被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; C_2-C_6链烯基; C_2-C_6炔基; 或C_3-C_6环烷基;

R^5为$SO_2NR^6R^7$; $NHSO_2NR^6R^7$; $NHCOCONR^6R^7$; $NHSO_2R^8$; $NHCOR^8$; 或苯基或杂环基，可选择性地被一或多个氟原子或C_1-C_3烷基取代其中的任一个;

R^6和R^7各自独立地为H，或可选择性地被OH、CO_2H、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_6环烷基，或被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基; 或与和它们相连的氮原子一起形成单环的环，例如咪唑、氮丙啶(氮杂环丙烷)、氮丁啶(氮

杂环丁烷)、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪和高哌嗪，或双环的环，例如2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷和3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷，其中该基团可选择性地被R^9取代；

R^8为可选择性地被一或多个氟原子取代的C_1-C_6烷基；或C_3-C_7环烷基；

R^9为可选择性地被一或多个卤素原子、OH、C_1-C_3烷氧基或四唑基团取代的C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_3烷氧基可选择性地被一或多个氟原子、CO_2R^{10}、$NR^{11}R^{12}$或$C=NR^{13}(NR^{14}R^{15})$取代，所述四唑基可选择性地被C_1-C_3烷基取代；或者R^9为一或多个含有氮的杂芳基基团，其可选择性地被一或多个氟原子取代；

R^{10}为H；或可选择性地被OH、$NR^{11}R^{12}$、一或多个氟原子，或被含有氮的杂环，例如吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯和咪唑取代的C_1-C_4烷基，其中该氮原子直接与C_1-C_4烷基结合；

R^{11}和R^{12}各自独立地为H或C_1-C_4烷基；

R^{13}为H；可选择性地被一或多个氟原子取代的C_1-C_4烷基；或C_3-C_6环烷基；且

R^{14}和R^{15}各自独立地为H，或可选择性地被一或多个氟原子取代的C_1-C_4烷基；C_3-C_6环烷基；或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基或高哌嗪基基团，其中该基团可选择性地被C_1-C_3烷基取代。

先有技术的说明

欧洲专利申请案EP-A-0463756和EP-A-0526004，公开了某些吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，作为cGMP PDE抑制剂，可用来治疗心血管障碍，例如心绞痛、高血压和心力衰竭。国际申请案WO 94/28902公开了其在治疗阳萎上的用途。

本发明人最近已经公开一系列吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮衍生物，作为PDE V抑制剂(申请编号KR 98-60436和KR 99-7580)。其中制备了新颖的一系列吡咯并[4,3-d]嘧啶-7-酮衍生物，作为PDE V抑制剂。然而，并未特别公开本发明中的任何化合物。

发明概要

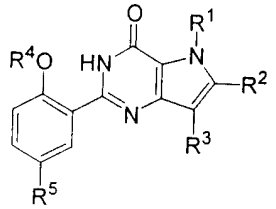
本发明的化合物(1)是环状鸟嘌呤3',5'-单磷酸特异的磷酸二酯酶(cGMP特异的PDE; PDE V)的有效和选择性抑制剂，在各种认为这类抑制作用是有利的治疗领域中是有用的，包括阳萎的治疗(雄性勃起功能障碍)、雌性的性功能障碍，以及各种心血管障碍，例如心绞痛、高血压、心衰竭和粥样硬化。

由于本发明的化合物显示出选择性PDE V抑制作用的结果，升高了cGMP含量，其转而导致有利的血管扩张、抗-血管痉挛、抗-血小板、抗-嗜中性白血球、促进钠尿排泄和利尿的作用，以及增强内皮-衍生的松弛因子(EDRF)、硝基血管扩张剂(nitrovasodilators)、心房利钠因子(ANF)、脑利钠肽(BNP)、C-型利钠肽(CNP)和内皮-依赖性松弛剂，例如血管舒缓激肽、乙酰胆碱和5-HT_1的效力的作用。

因此，本发明的化合物可用来治疗许多障碍，包括阳萎、雌性的性功能障碍、稳定的、不稳定和多变的(普林兹美托(Prinzmetal))心绞痛、高血压、肺动脉高压、充血性心衰、肾衰竭、粥样硬化、降低血管开放的状况(例如在经皮通过管腔的冠状动脉造影术之后)、周围血管疾病、血管障碍，例如雷诺氏症、炎症性疾病、中风、支气管炎、慢性气喘、过敏性气喘、过敏性鼻炎、青光眼，以及特征为肠蠕动障碍的疾病(例如应激性肠综合征)。

发明详细说明

因此，根据第一个方面，本发明提供式(1)化合物，及其在药学上可接受的盐和溶剂化物(例如水合物)，



(1)

其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如同先前的定义。

在上文的定义中，除非另行指定，具有三或更多个碳原子的烷基基团可以是直链或支链。此外，具有四或更多个碳原子的链烯基或炔基基团，或具有三个碳原子的烷氧基基团，可以是直链或支链。

式(1)化合物可含有一或多个不对称的中心，并因此可以对映体或非对映异构体存在。应了解本发明包括式(1)化合物的混合物和分开的各个异构体。此外，某些含有链烯基基团的式(1)化合物，可以顺-或反-异构体存在。在每种情况下，本发明包括混合物和分开的各个异构体。

式(1)化合物亦可以互变异构体的形式存在，且本发明包括混合物及其分开的各个互变异构体。

在本发明中，亦包括式(1)化合物的放射性标记衍生物，其适用于生物学研究。

其中出现一或多个碱性氮原子的式(1)化合物，可与酸，例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、柠檬酸、反丁烯二酸、乳酸、顺丁烯二酸、琥珀酸和酒石酸，形成在药学上可接受的盐类。

式(1)化合物可与金属离子，例如碱金属，例如钠和钾，或与铵离子，形成在药学上可接受的盐类。

较佳类型的式(1)化合物是

其中

R^1为H；甲基；或乙基；

R^2为H；甲基；或卤素原子；

R^3为C_1-C_4烷基；

R^4为乙基；正-丙基；或烯丙基；

R^5为$SO_2NR^6R^7$；或$NHSO_2R^8$；

R^6和R^7与和它们相连的氮原子一起形成哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基，其中以R^9取代该基团；

R^8为甲基；

R^9为可选择性地被一或多个卤素原子、OH、CO_2R^{10}，或被四唑基(其可选择性地被C_1-C_3烷基取代)取代的C_1-C_4烷基；且

R^{10}为H。

特别优选的式(1)化合物是

其中

R^1为甲基、乙基;

R^2为H;

R^3为乙基; 正-丙基; 3-氟丙基; 或环丙甲基;

R^4为乙基; 或正-丙基;

R^5为$SO_2NR^6R^7$; 或$NHSO_2R^8$;

R^6和R^7与和它们相连的氮原子一起形成哌啶基或哌嗪基, 其中以R^9取代该基团;

R^8为甲基;

R^9为可选择性地被一或多个氟或氯原子、OH、CO_2R^{10}, 或被四唑基取代的C_1-C_4烷基; 且

R^{10}为H。

本发明特别优选的各个化合物包括:

2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-正-丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-乙基-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-(3-氟

丙基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

7-环丙甲基-2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-乙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(2-乙氧基-4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(羟羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(羟羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟羰基乙基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(5-(4-(2-羟羰基乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(1H-四唑-5-基甲基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

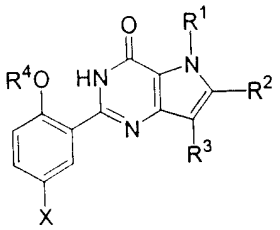
5-甲基-2-(2-正-丙氧基-5-(4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

2-(2-乙氧基-5-(4-(1H-四唑-5-基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

5-甲基-2-(2-正-丙氧基-5-(4-(1H-四唑-5-基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

及其在生理学上可接受的盐类和溶剂化物(例如水合物)。

在另一方面中，本发明提供制备式(1)化合物，或其在药学上可接受的盐类的方法。可从式(2)、(3)或(4)化合物，来制备式(1)化合物:



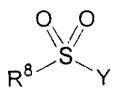
(2): X = SO_2Y
(3): X = NH_2
(4): X = CN



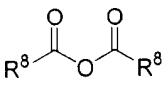
(5)

其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前的定义，且X代表磺酰卤、氰基或氨基基团，且Y代表卤素原子，优选氯原子。式(2)化合物与式(5)化合物(其中R^6和R^7如同先前的定义)的偶联反应，通常在0℃至室温下，在适当的溶剂中，例如C_1-C_3链烷醇、二氯甲烷、DMF或水中进行1-24小时，使用过量的(5)，或在有机叔胺的存在下，较佳的是三乙胺，以便清除酸性的副产物。至于其中R^9为被C=NR^{13}($NR^{14}R^{15}$)取代的C_1-C_6烷基的式(1)化合物，可将在前体化合物中的氰基基团转化成甲咪官能团。可利用在无水醇中，例如甲醇和乙醇，在-20℃至0℃下，以饱和的HCl气体处理氰基化合物，接着在0℃至室温下，使所得的烷基酰亚胺化的中间体与适当的胺反应，来完成该反应。

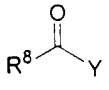
式(3)的胺化合物与式(6)、(7)或(8)化合物的反应:



(6)



(7)



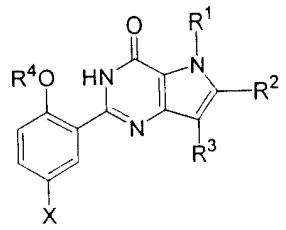
(8)

(其中R^8如同先前的定义，而Y代表卤素原子，优选氯原子)，便利地在0℃至室温下，在惰性无水溶剂中，例如二氯甲烷或THF，进行1-24小时，使用过量的式(6)、(7)或(8)化合物，在有机叔胺的存在下，优

选三乙胺，以便清除酸性的副产物。式(6)的磺酰卤、式(7)的羧酸酐，和式(8)的酰基卤是市售的，或可利用传统的合成程序容易地获得。

可利用在作为路易斯酸的n-Bu_3SnCl的存在下，在回流温度下，在无水的烃类溶剂中，例如甲苯中，使式(4)的氰基化合物与NaN_3反应，有效地将其转变为相对应的四唑衍生物。

利用先前的程序，可分别从式(9)、(10)和(11)化合物，来制备式(2)、(3)和(4)化合物:



(9): X = H
(10): X = NO_2
(11): X = Br

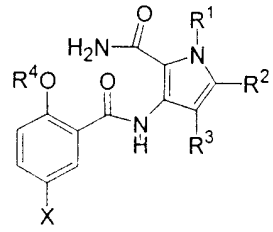
(其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前的定义，而X代表氢、硝基或溴基团)。

可利用将磺酰卤导入芳香族环内的已知方法，从式(9)化合物来制备式(2)化合物，例如当卤素代表氯原子时，利用在0℃至室温下，氯磺酸作用3-24小时，不需溶剂。

可利用已熟知的方法，例如在醇系溶剂中的催化性氢化作用，或氯化锡(II)还原作用等等，还原相对应的式(10)的硝基化合物，容易地获得式(3)的胺。

可利用在150-200℃下，在高度沸腾的溶剂中，例如1-甲基-2-吡咯烷酮，以CuCN置换溴，从式(11)的溴化合物容易地制备式(4)的氰基化合物。

可利用应用关于嘧啶酮环形成的已知环化方法，分别从式(12)、(13)和(14)化合物来制备式(9)、(10)和(11)化合物:



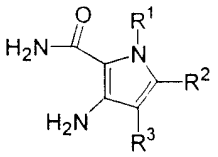
(12): X = H
(13): X = NO_2
(14): X = Br

(其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前的定义，而X代表氢、硝基或溴基团)。

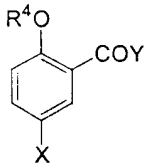
通常利用在升高的温度下加热，例如50-150℃，在酸或碱的存在下，在适当的溶剂中，例如含水的C_1-C_4链烷醇、水、卤化的烃类或乙腈中，进行环化反应。因此，例如，可利用在醇系的含水介质中，以无机或有机碱，例如氢氧化钠、碳酸钾或叔-丁醇钾，处理式(12)-(14)化合物，优选在60℃至回流温度下，在叔-丁醇中，以叔-丁醇钾处理，来完成环化作用。

至于式(9)化合物(其中R^1、R^3和R^4如同先前的定义，而R^2为卤素)，在后续的环化作用的前，完成将卤素原子导入式(12)化合物中的作用。可利用对每个卤素施用适当的条件，完成卤化作用，例如对氯化作用而言，在-10℃至室温下，在诸如CH_2Cl_2之类的卤化溶剂中，使用N-氯琥珀酰亚胺(NCS)，对溴化作用而言，在室温下，在乙酸钠的存在下，利用在乙酸中的溴，对碘化作用而言，在0℃至室温下，在诸如苯的烃类溶剂中，利用碘连同氧化汞(HgO)。

可分别从式(15)和(16)、(17)或(18)的化合物来制备式(12)-(14)的化合物:



(15)



(16): X = H
(17): X = NO_2
(18): X = Br

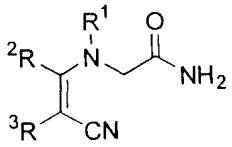
Y=OH或卤素

其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前的定义，而X代表氢、硝基或溴基团，且Y代表羟基基团或卤素原子，优选氯原子。

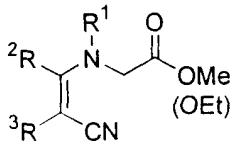
通常通过先利用过量的、在文献中已熟知的试剂，优选亚硫酰氯或草酰氯，在诸如二氯甲烷或苯之类惰性溶剂的存在下，在室温至回流温度下，将式(16)-(18)的羧酸(Y=OH)转变成相对应的酰基氯，来完成该反应。通常利用过量的所得的酰基氯(16)-(18)(Y=Cl)，在过量的作为酸性副产物(HY)的清除剂的有机叔胺，例如三乙胺的存在下，可

视需要在诸如4-二甲氨基吡啶(DMAP)之类催化剂的存在下，在惰性无水的溶剂中，例如二氯甲烷，在0℃至室温下2-6小时，完成式(15)的化合物的偶联反应。式(16)-(18)的起始物质(Y=OH)是市售的，或可利用文献中已知的方法，从式(16)的化合物容易地获得。例如，可利用关于芳香族环的硝基化作用的已知方法，从式(16)的化合物有效地制备式(17)硝基化合物，且该反应通常使用亚硝酸钠或发烟硝酸，在强酸的介质下，例如浓硫酸或三氟乙酸，优选三氟乙酸，在-10℃至室温下进行1-24小时。

可以两个步骤，从式(20)化合物来制备式(15)化合物:



(19)

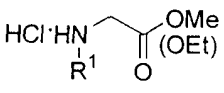


(20)

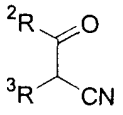
(其中R^1、R^2和R^3如同先前的定义)，通过将式(20)化合物转变为相对应的式(19)的酰胺化合物，并接着环化式(19)的化合物形成吡咯环。可利用在醇系溶剂或水中的氨，优选在水中，在室温至100℃下，在作为催化剂的氰化钠的存在或缺乏下，完成酰胺的形成。

通过在碱的存在下，在适当的溶剂中，例如含水C_1-C_4链烷醇或乙腈中，在升高的温度下加热，例如50-150℃，有效地进行环化反应。因此，例如，可利用在醇系介质中，利用诸如乙醇钠或叔丁醇钾的醇盐碱，处理式(20)的化合物，来完成环化作用，优选在60℃下，在乙醇中，使用乙醇钠。

可从式(21)和(22)化合物来制备式(20)化合物:



(21)



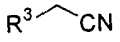
(22)

其中R^1、R^2和R^3如同先前的定义。

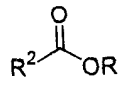
通常在醇与水的混合物，优选单独的甲醇中，在诸如乙酸钠的弱碱的存在下，在室温下，进行在式(21)和(22)化合物之间的缩合反应

1-3天。式(21)的化合物是市售的，或可从甘氨酸中，使用已清楚记载的合成方法容易地获得。

可从式(23)和(24)的化合物制备式(22)的化合物:



(23)

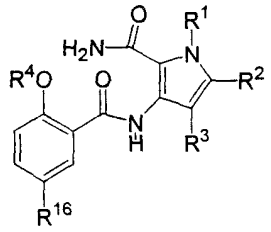


(24)

其中R^2和R^3如同先前的定义，且R为C_1-C_3烷基。

可通过在-78℃至室温下，利用式(24)的化合物捕集式(23)化合物的阴离子，而有效地进行式(23)化合物的酰化反应。可利用强酰胺碱，例如氨基钠、六甲基二甲硅烷氨基化碱金属(Li、Na或KHMDS)或二异丙基氨基化锂(LDA)，优选LDA，在无水的醚系溶剂中，例如四氢吡喃，在范围从-78℃至0℃的低温下，完成从式(23)化合物中产生阴离子性中间体的反应。

可通过环化式(25)的化合物，来制备式(1)化合物:

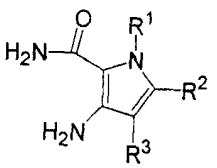


(25)

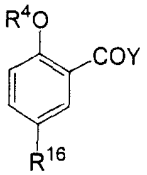
其中R^1、R^2、R^3和R^4如同先前的定义，且R^{16}为如同上文定义的基团R^5，或是基团R^5的前体。

通常通过在酸或碱的存在下，在适当的溶剂，例如含水的C_1-C_4链烷醇、水、卤化的烃类或乙腈中，在升高的温度下加热，例如50-150℃，来进行环化反应。因此，例如，可利用在含水的醇系介质中，利用有机或无机碱，例如氢氧化钠、碳酸钾或叔丁醇钾，处理式(25)的化合物，来完成环化作用。R^{16}为基团R^5的前体的实例是，当R^5含有羧酸，因为可在碱性的环化条件下，将式(25)的酯基团转变为相对应的羧酸。

可从式(15)和(26)的化合物来制备式(25)化合物:



(15)



(26)

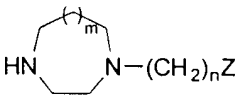
Y=OH或卤素

其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^{16}如同先前的定义，而Y代表羟基基团或卤素原子，优选氯原子。

通常首先通过使用过量的、在文献中已熟知的试剂，优选亚硫酰氯或草酰氯，在诸如二氯甲烷或苯之类的惰性溶剂的存在或缺乏下，在室温至回流温度下，将式(26)的羧酸(Y=OH)转变为相对应的酰基氯，来进行该反应。通常利用过量的所得的酰基氯(26)(Y=Cl)，在过量的作为酸性副产物(HY)的清除剂的有机叔胺，例如三乙胺的存在下，选择性地在诸如4-二甲氨基吡啶(DMAP)的催化剂的存在下，在惰性无水的溶剂中，例如二氯甲烷，在0℃至室温下2-6小时，完成式(15)化合物的偶联反应。式(26)的起始物质(Y=OH)，可从式(16)的化合物(X=H, Y=OH)，利用在文献中已知的方法，容易地获得。

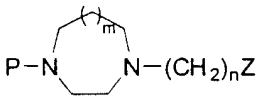
式(5)的胺，在无法购得时，可利用传统的合成程序，根据先前的文献，从可轻易获得的起始物质，使用标准试剂和反应条件来制备的。

某些式(5),(5a)化合物，其中R^6和R^7与和它们相连的氮原子一起形成被R^9(R^9如同先前的定义)取代的哌嗪或高哌嗪基团，可从式(27)化合物容易地合成:

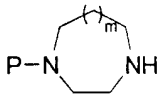


(5a)

n = 0 4
m = 0 1



(27)



(28)

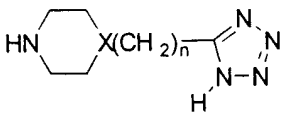
Z=CF_3-卤素或OH　　P=保护基

其中Z为基团CF_3、羟基或卤素，优选氟原子，且P代表适当的保护基，例如苄基、苄氧羰基(Cbz)或叔丁氧羰基(Boc)。

可在氢化作用的条件下，使用催化用量的钯碳，在醇系溶剂中，例如甲醇或乙醇，在室温下，进行式(27)化合物中的苄基或苄氧羰基(Cbz)基团的移除，得到式(5a)的相对应的化合物。可在酸性条件下，使用含水的HCl或三氟乙酸，在非质子的溶剂中，例如四氢吡喃或二氯甲烷，在室温下，完成式(27)化合物中叔丁氧羰基(Boc)基团的切除，

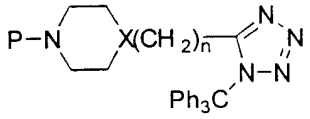
得到式(5a)的相对应的盐。式(27)的起始物质，可通过直接N-烷基化作用，利用含有CF_3、羟基或卤素基团的适当烷基卤化物，从式(28)的1-苄基哌嗪或1-叔丁氧羰基高哌嗪来制备。

其它的式(5)(5b)化合物，其中R^6和R^7与和它们相连的氮原子一起形成被R^9(R^9如同先前的定义，并被1H-(四唑-5-基)基团取代)取代的哌嗪基或哌啶基基团，可从式(29)化合物容易地合成:



(5b)

X = CH, N
n = 0 4



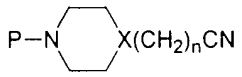
(29)

P=保护基

其中X为基团次甲基或氮原子，且P代表适当的保护基，例如，优选叔丁氧羰基(Boc)。

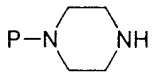
移除式(29)化合物中的叔丁氧羰基(Boc)和三苯甲基(三苯甲基)基团，可在酸性条件下，使用含水的HCl或三氟乙酸，在非质子溶剂中，例如四氢呋喃，在室温下，在作为碳阳离子清除剂的过量的1H-四唑的存在下同时完成，得到式(5b)的相对应的盐。

可从式(30)化合物来制备式(29)化合物:

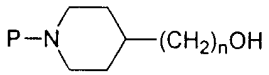


(30)

X = CH, N
n = 0 4



(31)



(32)

P=保护基

其中X和P如同先前的定义。

通常利用氯化三丁基锡和叠氮化钠，在烃类溶剂中，优选甲苯，在回流温度下，转变式(30)的氰基基团，得到式(29)的相对应的四唑化合物。可利用N-烷基化作用，利用含有氰基基团的适当烷基卤化物，从式(31)的1-叔丁氧羰基哌嗪，或利用清楚记载的程序，将式(32)的羟基官能团转变为氰基基团，容易地制备式(30)化合物。式(31)和(32)的起始物质，是市售的，或可利用传统的合成程序，根据先前的文献，容易地完成。

利用适当的传统方法，例如柱层析法和再结晶作用，分离和纯化

由式(1)-(5)、(9)-(15)和(19)-(22)代表的本发明所得的化合物。

可利用任何适当的路径施用本发明的化合物，例如口服、经颊、舌下、经直肠、经阴道、经鼻、局部或非经肠(包括静脉内、肌肉内、皮下和冠状动脉内)给药。

为了在上文确认的障碍的治疗或预防性治疗中施用于人类，式(1)化合物的口服、经颊或舌下剂量，通常是在平均成年患者(70公斤)每天从0.1-400毫克的范围内。因此，对于典型的成年患者，单个锭剂或胶囊含有0.05-200毫克的活性化合物，在适当的在药学上可接受的媒剂或载体中，以供单一或多次剂量的给药，每天一次或数次。非经肠给药的剂量，通常将按照需要，每个单一剂量是在从0.01-100毫克的范围内。实际上，临床医师将决定确切的给药方案，其将最适合各个患者，并将随着特定患者的年龄、体重和反应而改变。上文的剂量是平均状况的举例说明，但亦可能有单个的例子，其中较高或较低的剂量范围可能有价值的，这类剂量包括在本发明的范围内。

至于人类的使用，可单独施用式(1)化合物，但是通常将与药学载体混合给药，针对需要的给药途径和标准药学原则来选择该药学载体。例如，可口服、经颊或舌下给药的化合物，以含有赋形剂的锭剂形式，例如淀粉或乳糖，或是以胶囊或卵形片的形式，单独或与赋形剂混合给药，或是以含有香料或色素的酏剂或悬浮液的形式。这种液态制品可与在药学上可接受的添加剂一起制备，例如悬浮剂(例如甲基纤维素、半-合成的甘油，例如维持波索(witepsol)或甘油类的混合物，例如杏仁油与PEG-6酯的混合物，或PEG-8与辛/癸甘油的混合物)。亦可以非经肠方式注射化合物，例如以静脉内、肌肉内、皮下或冠状动脉内。至于非经肠给药，优选使用无菌含水溶液形式的化合物，其可含有其它的物质，例如盐类或单醣类，例如甘露糖醇或葡萄糖，来制造与血液等渗的溶液。

因此，在更进一步的方面中，本发明提供药物组合物，其包括式(1)化合物，或其在药学上可接受的盐，以及药学上可接受的稀释剂或载体。

本发明亦提供可用来治疗阳萎、雌性的性功能障碍、稳定的、不稳定和多变的(普林兹美托(Prinzmetal))心绞痛、高血压、肺动脉高压、充血性心衰、肾衰竭、粥样硬化、降低血管开放的状况(例如在经皮通过管腔的冠状动脉造影术之后)、周围血管疾病、血管障碍，例如雷诺氏症、炎症性疾病、中风、支气管炎、慢性气喘、过敏性气喘、过敏性鼻炎、青光眼，以及特征为肠蠕动障碍的疾病(例如应激性肠综合征)的式(1)化合物，或其在药学上可接受的盐，或含有其中的任一个的药物组合物。

本发明还提供式(1)化合物，或其在药学上可接受的盐，或含有其中的任一个的药物组合物，在制造可用来治疗阳萎、雌性的性功能障碍、稳定的、不稳定和多变的(普林兹美托)心绞痛、高血压、肺动脉高压、充血性心衰、肾衰竭、粥样硬化、降低血管开放的状况(例如在经皮通过管腔的冠状动脉造影术之后)、周围血管疾病、血管障碍，例如雷诺氏症、炎症性疾病、中风、支气管炎、慢性气喘、过敏性气喘、过敏性鼻炎、青光眼，以及特征为肠蠕动障碍的疾病(例如应激性肠综合征)的药物中的用途。

另一方面，本发明提供在哺乳动物(包括人类)中，治疗或预防阳萎、雌性的性功能障碍、稳定的、不稳定和多变的(普林兹美托)心绞痛、高血压、肺动脉高压、充血性心衰、肾衰竭、粥样硬化、降低血管开放的状况(例如在经皮通过管胺的冠状动脉造影术之后)、周围血管疾病、血管障碍，例如雷诺氏症、炎症性疾病、中风、支气管炎、慢性气喘、过敏性气喘、过敏性鼻炎、青光眼，以及特征为肠蠕动障碍的疾病(例如应激性肠综合征)的方法，其包括对该哺乳动物施用在治疗上有效的含量的式(1)化合物，或其在药学上可接受的盐，或含其中的任一个的药物组合物。

本发明亦包括任何在本文中公开的新颖的式(2)-(4)、(9)-(15)和(25)中间体。

实施例

在下列的制备实施例和实施例中，更进一步解释本发明，不应用

它们来限制本发明的范围。

制备实施例1

制备1-叔丁氧羰基-4-(4-氟-正-丁基)哌嗪(式(27)化合物，其中n=4，m=0，Z=F)

在40-50℃下，搅拌在无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(6毫升)中的1-叔丁氧羰基哌嗪(200毫克，1.07毫摩尔)、1-溴-4-氟丙烷(170毫克，1.13毫摩尔)和碳酸氢钠(680毫克，8.06毫摩尔)的混合物过夜，并冷却至室温。通过硅藻土垫过滤该反应混合物，并在真空下将滤液蒸发至干，得到黄色的油。利用MPLC，在硅胶上纯化粗产物(在$CHCl_3$中的1%MeOH)，得到淡黄色油状的标题化合物(182毫克，66%)。

IR (纯净的) 1700 (C=O)，1176 (C-F)cm^{-1};

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.46 (s，9H，$C(CH_3)_3$)，1.58-1.78 (m，4H，$NCH_2CH_2CH_2CH_2F$)，2.35-2.42 (m，6H，$3NCH_2$)，3.43 (dd，J=5.4Hz，4.8Hz，4H，$2BocNCH_2$)，4.46 (dt，J=47.4Hz，6.0Hz，2H，CH_2CH_2F)；MS (FAB) m/z 261 (MH^+)。

制备实施例2

制备1-(4-氟-正-丁基)哌嗪三氟乙酸(式(5a)化合物，其中n=4，m=0，Z=F)

在室温下搅拌在三氟乙酸(20毫升)中的1-叔丁氧羰基-4-(4-氟-正-丁基)哌嗪(3.50克，10.74毫摩尔)的混合物1小时。在真空下将反应混合物蒸发至干，并从Et_2O中湿磨所得的残余物，得到白色固体状的标题化合物(2.61克，87%)。

熔点108.5-109.5℃;

IR (纯净的) 1665 (C=O)，1118 (C-F)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.58-1.78 (m，4H，$NCH_2CH_2CH_2CH_2F$)，3.11 (t，J=6.9Hz，NCH_2CH_2)，3.30-3.50 (m，8H，$2NCH_2$和$2BocNCH_2$)，4.46 (dt，J=47.7Hz，5.4Hz，2H，CH_2CH_2F)；MS (FAB) m/z 161 (MH^+)。

制备实施例3

制备1-叔丁氧羰基-4-(2-氟乙基)高哌嗪(式(27)化合物，其中

n=2，m=1，Z=F)

在70℃下，在无水的四氢呋喃(20毫升)中搅拌1-叔丁氧羰基高哌嗪(800毫克，3.99毫摩尔)、1-溴-2-氟乙烷(0.46毫升，11.98毫摩尔)和碳酸钾(1.10克，7.98毫摩尔)的混合物过夜，并冷却至室温。通过硅藻土垫过滤该反应混合物，并在真空下将滤液蒸发至干，得到黄色的油。利用MPLC，在硅胶上纯化粗产物(在$CHCl_3$中的3% MeOH)，得到淡黄色油状的标题化合物(653毫克，67%)。

IR (纯净的) 1686 (C=O)，1163 (C-F)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.46 (s，9H，$C(CH_3)_3$)，1.78-1.90 (m，2H，$NCH_2CH_2CH_2N$)，2.68-2.78 (m，4H，$2NCH_2$)，2.84 (dt，J=26.7Hz，5.1Hz，2H，NCH_2CH_2F)，3.40-3.54 (m，4H，$2BocNCH_2$)，4.53 (dt，J=47.7Hz，5.1Hz，2H，NCH_2CH_2F)；MS (FAB) m/z 247 (MH^+)。

制备实施例4

制备1-(2-氟乙基)高哌嗪二盐酸盐(式(5a)化合物，其中n=2，m=1，Z=F)

在室温下搅拌在10%盐酸水溶液(2毫升)及四氢呋喃(4毫升)中的1-叔丁氧羰基-4-(2-氟乙基)高哌嗪(550毫克，2.23毫摩尔)的混合物2小时，并在真空下将反应混合物蒸发至干。并从Et_2O/MeOH中湿磨所得的残余物，得到白色固体状的标题化合物(475毫克，97%)。

熔点185-186℃;

IR (纯净的) 1069 (C-F)cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.06-2.14 (m，2H，$NCH_2CH_2CH_2N$)，3.16-3.76 (m，10H，$5NCH_2$)，4.54 (dt，J=47.1Hz，5.7Hz，2H，NCH_2CH_2F)，9.57 (br s，1H，NH^+)，9.91 (br s，1H，NH^+)，11.70 (br s，1H，NH^+)；MS (FAB) m/z 147 (MH^+)。

制备实施例5

制备1-叔丁氧羰基-4-(3-氟-正-丙基)高哌嗪(式(27)化合物，其中n=3，m=1，Z=F)

按照在制备实施例3中的描述，利用1-溴-3-氟丙烷代替1-溴-2-氟

乙烷，来制备标题化合物。

产量：76%

IR（纯净的）1700（C=O），1174（C-F）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.46（s，9H，$C(CH_3)_3$），1.78-1.91（m，4H，$NCH_2CH_2CH_2N$和$NCH_2CH_2CH_2F$），2.58-2.68（m，4H，$2NCH_2$），2.61（t，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_2），3.40-3.52（m，4H，$2BocNCH_2$），4.50（dt，J=47.1Hz，6.0Hz，2H，CH_2CH_2F）；MS（FAB）m/z 261（MH^+）。

制备实施例6

制备1-(3-(氟-正-丙基)高哌嗪二盐酸盐(式(5a)化合物，其中n=3，m=1，Z=F)

按照在制备实施例4中的描述，利用1-叔丁氧羰基-(4-(3-氟-正-丙基)高哌嗪代替1-叔丁氧羰基-(4-(2-氟乙基)高哌嗪，来制备标题化合物。

产量：88%

熔点194-195℃（Et_2O/MeOH）；

IR（纯净的）1053（C-F）cm^{-1}；

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 2.06-2.14（m，4H，$NCH_2CH_2CH_2N$和$NCH_2CH_2CH_2F$），3.16-3.76（m，10H，$5NCH_2$），4.54（dt，J=47.1Hz，5.7Hz，2H，NCH_2CH_2F），9.58（br s，1H，NH^+），9.91（br s，1H，NH^+），11.70（br s，1H，NH^+）；MS(FAB) m/z 161（MH^+）。

制备实施例7

制备N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯(式(20)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=正-丙基)

在室温下搅拌在MeOH（600毫升）中的2-氰基戊醛(33.12克，0.30摩尔)、N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐(62.39克，0.45摩尔)和乙酸钠(36.67克，0.45摩尔)的悬浮液21小时，并在减低的压力下蒸发该混合物至无水。以水(200毫升)稀释所得的残余物，并以乙酸乙酯(200毫升x3)萃取。将混合的有机层脱水(Na_2SO_4)，过滤，并在减低的压力下蒸发滤液至无水，得到黄色的油。利用MPLC，在硅胶上纯化粗产物(在$CHCl_3$中

的1% MeOH)，得到淡黄色油状的标题化合物(47.02克，80%)。

IR (纯净的) 2180 (CN)，1745 (C=O) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.90 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.30 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.45-1.57 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.03 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，3.12 (s，3H，NCH_3)，3.97 (s，2H，NCH_2CO)，4.24 (q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3)，6.12 (s，1H，CH)；MS (FAB) m/z 211 (MH^+)。

制备实施例8

制备N-(2-氰基-2-乙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸甲酯(式(20)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=乙基)

按照在制备实施例7中的描述，利用2-氰基丁醛和N-甲基甘氨酸甲酯盐酸盐代替2-氰基戊醛和N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐，来制备标题化合物。

产量：62%

IR (纯净的) 2184 (CN)，1751 (C=O) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.10 (t，J=7.5Hz，3H，CH_2CH_3)，2.10 (q，J=7.5Hz，2H，CH_2CH_3)，3.12 (s，3H，NCH_3)，3.78 (s，3H，OCH_3)，3.99 (s，2H，NCH_2CO)，6.12 (s，1H，CH)；MS (FAB) m/z 183 (MH^+)。

制备实施例9

制备N-(2-氰基-2-(3-氟丙基)乙烯基)-N-甲基甘氨酸甲酯(式(20)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=3-氟丙基)

按照在制备实施例7中的描述，利用2-氰基-5-氟戊醛和N-甲基甘氨酸甲酯盐酸盐代替2-氰基戊醛和N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐，来制备标题化合物。

产量：73%

IR (纯净的) 2180 (CN)，1741 (C=O) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.78-1.97 (m，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，2.22 (t，J=7.2Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，3.13 (s，3H，NCH_3)，3.79 (s，3H，OCH_3)，4.01 (s，2H，NCH_2CO)，4.48 (dt，J=47.1Hz，5.7Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，

6.28 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 215 (MH^+)。

制备实施例10

制备N-(2-氰基-2-(环丙甲基)乙烯基)-N-甲基甘氨酸甲酯(式(20)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=环丙甲基)

按照在制备实施例7中的描述，利用3-环丙基-2-氰基丙醛和N-甲基甘氨酸甲酯盐酸盐代替2-氰基戊醛和N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐，来制备标题化合物。

产量: 70%

IR (纯净的) 2185 (CN), 1759 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.13-0.18 (m, 2H, c-C_3H_5), 0.46-0.53 (m, 2H, c-C_3H_5), 0.79-0.93 (m, 1H, c-C_3H_5), 1.99 (d, J=6.9Hz, 2H, $CHCH_2$), 3.13 (s, 3H, NCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 2H, NCH_2CO), 6.27 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 209 (MH^+)。

制备实施例11

制备N-(2-氰基-2-乙基乙烯基)-N-乙基甘氨酸甲酯(式(20)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=乙基)

按照在制备实施例7中的描述，利用2-氰基丁醛和N-乙基甘氨酸甲酯盐酸盐代替2-氰基戊醛和N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐，来制备标题化合物。

产量: 51%

IR (纯净的) 2182 (CN), 1752 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.10 (t, J=7.5Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2.10 (q, J=7.5Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.34 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (s, 2H, NCH_2CO), 6.28 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 197 (MH^+)。

制备实施例12

制备N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-乙基甘氨酸甲酯(式(20)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=正-丙基)

按照在制备实施例7中的描述，利用2-氰基戊醛和N-乙基甘氨酸甲

酯盐酸盐代替2-氰基戊醛和N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐，来制备标题化合物。

产量：61%

IR（纯净的）2179（CN），1750（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.90（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.19（t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3），1.44-1.57（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.03（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.34（q，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3），3.79（s，3H，OCH_3），4.10（s，2H，NCH_2CO），6.25（s，1H，CH）；MS（FAB）m/z 211（MH^+）。

制备实施例13

制备N-（2-氰基-2-（3-氟丙基）乙烯基）-N-乙基甘氨酸甲酯（式（20）化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=3-氟丙基）

按照在制备实施例7中的描述，利用2-氰基-5-氟戊醛和N-乙基甘氨酸甲酯盐酸盐代替2-氰基戊醛和N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐，来制备标题化合物。

产量：50%

IR（纯净的）2177（CN），1743（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.20（t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3），1.78-1.96（m，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），2.22（t，J=7.2Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），3.35（q，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3），3.79（s，3H，OCH_3），4.10（s，2H，NCH_2CO），4.48（dt，J=47.4Hz，5.7Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），6.32（s，1H，CH）；MS（FAB）m/z 229（MH^+）。

制备实施例14

制备N-（2-氰基-2-正-丙基乙烯基）-N-甲基甘氨酸酰胺（式（19）化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=正-丙基）

在室温下搅拌在29%氨水溶液（50毫升）中的N-（2-氰基-2-正-丙基乙烯基）-N-甲基甘氨酸乙酯（6.00克，28.53毫摩尔）的悬浮液过夜。利用过滤收集所得的沉淀物，以冷水和二乙醚冲洗，得到白色固体状的标题化合物（3.20克，62%）。从滤液中分离出醚层，再度以在$CHCl_3$中

的3% MeOH (50毫升)萃取液层。将混合的有机层脱水(Na_2SO_4)，过滤，并在减低的压力下蒸发滤液，得到淡黄色的固体(1.31克，25%)。

熔点106-106.5℃;

IR (纯净的) 3375, 3188 (NH_2), 2179 (CN), 1660, 1636 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.47-1.55 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.05 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.17 (s, 3H, NCH_3), 3.92 (s, 2H, NCH_2CO), 5.67 (br s, 1H, CONH), 5.91 (br s, 1H, CONH), 6.27 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 182 (MH^+)。

制备实施例15

制备N-(2-氰基-2-乙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺(式(19)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=乙基)

按照在制备实施例14中的描述，利用N-(2-氰基-2-乙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸甲酯代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯，来制备标题化合物。

产量: 81%

熔点101-102℃ ($MeOH/CH_2Cl_2$/乙醚);

IR (纯净的) 3429, 3300 (NH), 2173 (CN), 1694, 1669 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.11 (q, J=7.5Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.16 (s, 3H, NCH_3), 3.92 (s, 2H, NCH_2CO), 5.90 (br s, 1H, CONH), 5.99 (br s, 1H, CONH), 6.29 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 168 (MH^+)。

制备实施例16

制备N-(2-氰基-2-(3-氟丙基)乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺(式(19)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=3-氟丙基)

按照在制备实施例14中的描述，利用N-(2-氰基-2-(3-氟丙基)乙烯基)-N-甲基甘氨酸甲酯代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯，来制备标题化合物。

产量: 70%

熔点83.5-85℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3346, 3173 (NH), 2183 (CN), 1653, 1633 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.89-1.99 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.23 (t, J=7.8Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.17 (s, 3H, NCH_3), 3.94 (s, 2H, NCH_2CO), 4.49 (dt, J=47.4Hz, 5.7Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 5.94 (br s, 2H, $CONH_2$), 6.35 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 180 (MH^+-H_2O)。

制备实施例17

制备N-(2-氰基-2-(环丙甲基)乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺(式(19)化合物, 其中R^1=CH_3, R^2=H, R^3=环丙甲基)

按照在制备实施例14中的描述, 利用N-(2-氰基-2-(环丙甲基)乙烯基)-N-甲基甘氨酸甲酯代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯, 来制备标题化合物。

产量: 85%

熔点100.5-102℃ (CH_2Cl_2/乙醚);

IR (纯净的) 3352, 3173 (NH), 2179 (CN), 1656, 1639 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.13-0.19 (m, 2H, c-C_3H_5), 0.48-0.56 (m, 2H, c-C_3H_5), 0.79-0.93 (m, 1H, c-C_3H_5), 2.00 (d, J=6.9Hz, 2H, $CHCH_2$), 3.18 (s, 3H, NCH_3), 3.93 (s, 2H, NCH_2CO), 5.81 (br s, 1H, CONH), 5.98 (br s, 1H, CONH), 6.32 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 194 (MH^+)。

制备实施例18

制备N-(2-氰基-2-乙基乙烯基)-N-乙基甘氨酸酰胺(式(19)化合物, 其中R^1=CH_2CH_3, R^2=H, R^3=乙基)

按照在制备实施例14中的描述, 利用N-(2-氰基-2-乙基乙烯基)-N-乙基甘氨酸甲酯代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯, 来制备标题化合物。

产量: 77%

熔点89-90℃(乙醚/己烷);

IR (纯净的) 3386, 3186 (NH), 2178 (CN), 1664, 1634 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2.11 (q, J=7.5Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.41 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3.98 (s, 2H, NCH_2CO), 5.77 (br s, 1H, CONH), 6.01 (br s, 1H, CONH), 6.30 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 182 (MH^+)。

制备实施例19

制备N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-乙基甘氨酸酰胺(式(19)化合物, 其中R^1=CH_2CH_3, R^2=H, R^3=正-丙基)

按照在制备实施例14中的描述, 利用N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-乙基甘氨酸甲酯代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯, 来制备标题化合物。

产量: 90%

熔点71.5-73℃(乙醚/己烷);

IR (纯净的) 3392, 3188 (NH_2), 2174 (CN), 1675, 1633 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.46-1.58 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.05 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.42 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3.99 (s, 2H, NCH_2CO), 5.64 (br s, 1H, CONH), 5.97 (br s, 1H, CONH), 6.28 (s, 1H, CH); MS (FAB) m/z 196 (MH^+)。

制备实施例20

制备N-(2-氰基-2-(3-氟丙基)乙烯基)-N-乙基甘氨酸酰胺(式(19)化合物, 其中R^1=CH_2CH_3, R^2=H, R^3=3-氟丙基)

按照在制备实施例14中的描述, 利用N-(2-氰基-2-(3-氟丙基)乙烯基)-N-乙基甘氨酸甲酯代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯, 来制备标题化合物。

产量：86%

熔点70-71℃（乙醚/己烷）；

IR（纯净的）3324，3198（NH），2177（CN），1684，1617（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.23（t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3），1.79-1.97（m，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），2.24（t，J=7.2Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），3.41（q，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3），4.01（s，2H，NCH_2CO），4.48（dt，J=47.1Hz，5.7Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），5.93（br s，2H，$CONH_2$），6.35（s，1H，CH）；MS（FAB）m/z 214（MH^+）。

制备实施例21

制备4-氨基-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺（式(15)化合物，其中$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$）

将在新近制备的在EtOH中的NaOEt（0.5 M，190毫升，95.71毫摩尔）中的N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺(8.26克，45.57毫摩尔)加热至60℃1.5小时，冷却至室温，然后以醋酸(5.4毫升)中止该混合物。以水(50毫升)所得的混合物，并以CH_2Cl_2(100毫升x3)萃取。将混合的有机层脱水(Na_2SO_4)，过滤，并在减低的压力下蒸发滤液至无水。将粗产物溶解于少量的CH_2Cl_2中，然后利用加入二乙醚和己烷使其固化，得到淡紫色固体状的标题化合物(7.64克，92%)。

熔点123-124℃；

IR（纯净的）3353，3181（NH_2），1647（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.96（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.49-1.61（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.31（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.17（br s，2H，NH_2），3.83（s，3H，NCH_3），6.34（br s，2H，$CONH_2$），6.37（s，1H，H-2）；MS（FAB）m/z 182（MH^+）。

制备实施例22

制备4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺（式(15)化合物，其中$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_3$）

按照在制备实施例21中的描述，利用N-(2-氰基-2-乙基乙烯

基)-N-甲基甘氨酸酰胺代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺，来制备标题化合物。

产量: 79%

熔点113.5-115℃ (MeOH/EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3373, 3180 (NH), 1653, 1611 (C=O)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.36 (q, J=7.5Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.18 (br s, 2H, NH_2), 3.83 (s, 3H, NCH_3), 6.35 (br s, 2H, $CONH_2$), 6.38 (s, 1H, H-2); MS (FAB) m/z 168 (MH^+)。

制备实施例23

制备4-氨基-3-(3-氟丙基)-1-甲基吡咯-5-羧酰胺(式(15)化合物，其中R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_2F$)

按照在制备实施例21中的描述，利用N-(2-氰基-2-(3-氟丙基)乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺，来制备标题化合物。

产量: 66%

熔点124-125.5℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/乙醚);

IR (纯净的) 3347, 3175 (NH), 1642, 1601 (C=O)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.91-2.00 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.50(t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.16 (br s, 2H, NH_2), 3.84 (s, 3H, NCH_3), 4.47 (dt, J=47.1Hz, 5.7Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 6.34 (br s, 2H, $CONH_2$), 6.40 (s, 1H, H-2); MS (FAB) m/z 200 (MH^+)。

制备实施例24

制备4-氨基-3-环丙甲基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺(式(15)化合物，其中R^1=CH_3, R^2=H, R^3=环丙甲基)

按照在制备实施例21中的描述，利用N-(2-氰基-2-(环丙甲基)乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺，来制备标题化合物。

产量: 73%

熔点135-137℃ (CH_2Cl_2/乙醚/己烷);

IR（纯净的）3348，3150（NH），1655（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.11-0.16（m，2H，c-C_3H_5），0.48-0.54（m，2H，c-C_3H_5），0.83-0.97（m，1H，c-C_3H_5），2.30（d，J=6.3Hz，2H，$CHCH_2$），3.20（br s，2H，NH_2），3.84（s，3H，NCH_3），6.34（br s，2H，$CONH_2$），6.47（s，1H，H-2）；MS（FAB）m/z 193（M^+）。

制备实施例25

制备4-氨基-1-乙基-3-乙基吡咯-5-羧酰胺（式（15）化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=CH_2CH_3）

按照在制备实施例21中的描述，利用N-（2-氰基-2-乙基乙烯基）-N-乙基甘氨酸酰胺代替N-（2-氰基-2-正-丙基乙烯基）-N-甲基甘氨酸酰胺，来制备标题化合物。

产量：89%

熔点94℃裂解（CH_2Cl_2/乙醚/己烷）；

IR（纯净的）3367，3178（NH），1608（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.19（t，J=7.5Hz，3H，CH_2CH_3），1.34（t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3），2.37（q，J=7.5Hz，2H，CH_2CH_3），3.11（br s，2H，NH_2），4.28（q，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3），6.38（br s，2H，$CONH_2$），6.47（s，1H，H-2）；MS（FAB）m/z 182（MH^+）。

制备实施例26

制备4-氨基-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺（式（15）化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$）

按照在制备实施例21中的描述，利用N-（2-氰基-2-正-丙基乙烯基）-N-乙基甘氨酸酰胺代替N-（2-氰基-2-正-丙基乙烯基）-N-甲基甘氨酸酰胺，来制备标题化合物。

产量：89%

熔点108.5-110℃（乙醚/己烷）；

IR（纯净的）3366，3183（NH），1628（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.96（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.33（t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3），1.49-1.62（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.32（t，

J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (br s, 2H, NH_2), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.38 (br s, 2H, $CONH_2$), 6.46 (s, 1H, H-2); MS (FAB) m/z 196 (MH^+)。

制备实施例27

制备4-氨基-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺(式(15)化合物, 其中$R^1=CH_2CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_2F$)

按照在制备实施例21中的描述, 利用N-(2-氰基-2-(3-氟丙基)乙烯基)-N-乙基甘氨酸酰胺代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺, 来制备标题化合物。

产量: 90%

熔点94.5-96℃ (CH_2Cl_2/乙醚);

IR (纯净的) 3346, 3179 (NH), 1629 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.82-2.00 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.51 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.14 (br s, 2H, NH_2), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.47 (dt, J=47.4Hz, 5.7Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 6.38 (br s, 2H, $CONH_2$), 6.48 (s, 1H, H-2); MS (FAB) m/z 214 (MH^+)。

制备实施例28

制备4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物, 其中$R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$)

在10分钟的期间内, 将在CH_2Cl_2(30毫升)中的2-乙氧基苯甲酰氯逐滴加至在冰浴中、在CH_2Cl_2(50毫升)中的4-氨基-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(3.00克, 16.55毫摩尔)、DMAP (101毫克, 0.83毫摩尔)和三乙胺(4.6毫升, 33.00毫摩尔)已经冷却的混合物中, 并在冰浴中搅拌该反应混合物1小时。利用1 N HCl (100毫升)使该反应中止, 并以在$CHCl_3$中的3%MeOH (3x100毫升)萃取。以饱和$NaHCO_3$水溶液 (50毫升)冲洗混合的有机层, 脱水($MgSO_4$), 并过滤。在真空中蒸发滤液至无水, 得到灰白色的固体, 并利用MPLC, 在硅胶上纯化粗产物(在$CHCl_3$中的2% MeOH), 得到白色固体状的标题化合物(5.01克, 92%)。利用从

乙酸乙酯/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点166-167℃；

IR（纯净的）3334，3149（NH），1668，1641（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.92（t，J=7.2Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.47-1.59（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），1.52（t，J=6.6Hz，3H，OCH_2CH_3），2.34（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.85（s，3H，NCH_3），4.29（q，J=6.6Hz，2H，OCH_2CH_3），6.52（s，1H，H-2），7.04（d，J=8.4Hz，1H，H-3'），7.09-7.15（m，1H，H-5'），7.51（ddd，J=8.4Hz，7.2Hz，1.8Hz，1H，H-4'），8.29（dd，J=8.1Hz，1.8Hz，1H，H-6'），9.37（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 330（MH^+）。

制备实施例29

制备1-甲基-4-(2-正-丙氧苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例28中的描述，利用2-正-丙氧基苯甲酰氯代替2-乙氧基苯甲酰氯，来制备标题化合物。

产量：91%

熔点136-137℃（$CHCl_3$/Et_2O/己烷）；

IR（纯净的）3338，3159（NH），1646（C=O）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.91（t，J=7.2Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.06（t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.47-1.57（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），1.85-1.95（m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），2.33（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.85（s，3H，NCH_3），4.18（t，J=6.6Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），6.52（s，1H，H-2），7.04（d，J=8.4Hz，1H，H-3'），7.12（td，J=8.1Hz，0.9Hz，1H，H-5'），7.48-7.54（m，1H，H-4'），8.29（dd，J=8.1Hz，2.1Hz，1H，H-6'），9.36（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 344（MH^+）。

制备实施例30

制备4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=CH_2CH_3，R^4=CH_2CH_3，R^{16}=4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)

在室温下，在氮气压下，在5分钟的期间内，将EDC (214毫克，1.12毫摩尔)慢慢地加至在无水吡啶(5毫升)中的4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺(125毫克，0.74毫摩尔)、2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸(279毫克，0.74毫摩尔)、HOBT (151毫克，1.12毫摩尔)和DMAP (18毫克，0.15毫摩尔)的混合物中，并搅拌该反应混合物2小时。在真空下移除吡啶，并以盐水(100毫升)稀释所得的残余物。以在$CHCl_3$中的5% MeOH (2x100毫升)萃取，并将混合的有机层脱水($MgSO_4$)并过滤。在真空中蒸发滤液至无水，得到棕色的固体，利用MPLC在硅胶上纯化粗产物(梯度洗脱：在$CHCl_3$中的2% MeOH，接着是在$CHCl_3$中的3% MeOH)，得到黄色固体状的标题化合物(310毫克，80%)。利用从CH_2Cl_2/MeOH/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点182.5-183℃；

IR (纯净的) 3353 (NH)，1648 (C=O)，1170 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.16 (t，J=7.5Hz，3H，CH_2CH_3)，1.58 (t，J=7.2Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.72-1.90 (m，2H，CH_2CH_2F)，2.39 (q，J=7.5Hz，2H，CH_2CH_3)，2.47 (t，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_2)，2.53 (dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$)，3.05 (dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$)，3.85 (s，3H，NCH_3)，4.37 (q，J=7.2Hz，2H，OCH_2CH_3)，4.42 (dt，J=47.4Hz，6.0Hz，2H，CH_2CH_2F)，6.54 (s，1H，H-2)，7.16 (d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.89 (dd，J=8.7Hz，2.7Hz，1H，H-4')，8.64 (d，J=2.7Hz，1H，H-6')，9.19 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 524 (MH^+)。

制备实施例31

制备4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-(3-氟丙基)-1-甲基吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=CH_2CH_3，R^{16}=4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-3-(3-氟丙基)-1-甲基吡咯-5-羧酰胺代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备

标题化合物。

产量: 86%

熔点169-171℃ (CH_2Cl_2/己烷);

IR (纯净的) 3352 (NH), 1647 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.57 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.72-1.98 (m, 4H, $2CH_2CH_2F$), 2.47 (t, J=7.5Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.46-2.60 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2F$和$2NCH_2$), 3.06 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.86 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.42 (dt, J=47.4Hz, 5.1Hz, 4H, $2CH_2CH_2F$), 6.56 (s, 1H, H-2), 7.16 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.62 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.20 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 556 (MH^+)。

制备实施例32

制备3-环丙甲基-4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-甲基吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物, 其中R^1=CH_3, R^2=H, R^3=环丙甲基, R^4=CH_2CH_3, R^{16}=4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述, 利用4-氨基-3-环丙甲基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺, 来制备标题化合物。

产量: 91%

熔点198-199℃ (CH_2Cl_2/乙醚);

IR (纯净的) 3359, 3288 (NH), 1642 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.09-0.14 (m, 2H, c-C_3H_5), 0.45-0.51 (m, 2H, c-C_3H_5), 0.83-0.97 (m, 1H, c-C_3H_5), 1.57 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.73-1.90 (m, 2H, CH_2CH_2F), 2.29 (d, J=6.9Hz, 2H, $CHCH_2$), 2.47 (t, J=7.5Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 3.07 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.87 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.44 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 6.66 (s, 1H, H-2), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'),

7.90 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.64 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.18 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 550 (MH^+)。

制备实施例33

制备4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-乙基吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=CH_2CH_3，R^4=CH_2CH_3，R^{16}=4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-1-乙基-3-乙基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量: 68%

熔点203-204℃ (CH_2Cl_2/乙醚);

IR (纯净的) 3346 (NH), 1646 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.17 (t, J=7.5Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.58 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.72-1.89 (m, 2H, CH_2CH_2F), 2.39 (q, J=7.5Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2F$), 2.53 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 3.06 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.44 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 6.61 (s, 1H, H-2), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.64 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 9.18 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH^+)。

制备实施例34

制备4-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，R^{16}=4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙

基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量：87%

熔点157.5-158.5℃ (CH_2Cl_2/EtoAc/乙醚/己烷)；

IR (纯净的) 3366 (NH)，1644 (C=O)，1172 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.93 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.03 (t，J=7.2Hz，3H，$CH_2NCH_2CH_3$)，1.41 (t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3)，1.57 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.48-1.61 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.34 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.41 (q，J=7.2Hz，2H，$CH_2NCH_2CH_3$)，2.53 (dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2NCH_2$)，3.07 (br dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.27 (q，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3)，4.37 (q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3)，6.60 (s，1H，H-2)，7.15 (d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.90 (dd，J=8.7Hz，2.7Hz，1H，H-4')，8.66 (d，J=2.7Hz，1H，H-6')，9.18 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 520 (MH^+)。

制备实施例35

制备4-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，R^{16}=4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量：64%

熔点174-175℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/乙醚)；

IR (纯净的) 3313 (NH)，1646 (C=O)，1169 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.93 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.00 (t，J=6.6Hz，6H，$CH(CH_3)_2$)，1.41 (t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3)，1.48-1.61 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.57 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，2.34 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.60 (dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$)，2.63-2.71 (m，1H，$CH(CH_3)_2$)，3.05 (br dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，

$2SO_2NCH_2$), 4.26 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.60 (s, 1H, H-2), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.65 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.17 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

制备实施例36

制备4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中$R^1=CH_2CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, R^{16}=4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 91%

熔点176-176.5℃ (CH_2Cl_2/乙醚);

IR (纯净的) 3358 (NH), 1649 (C=O), 1172 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.48-1.61 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.58 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.72-1.89 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2F$), 2.34 (q, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2F$), 2.53 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 3.07 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.44 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 6.60 (s, 1H, H-2), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.65 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 9.17 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 552 (MH^+)。

制备实施例37

制备4-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中$R^1=CH_2CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, R^{16}=4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-5-乙基-7-正-丙基吡

咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量: 92%

熔点184-185℃ (CH_2Cl_2/乙醚);

IR (纯净的) 3349 (NH), 1650 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.49-1.61 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.58 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.34 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.55 (t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2OH), 2.61 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 3.09 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.59 (t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2OH), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.39 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.61 (s, 1H, H-2), 7.18 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.91 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.66 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.18 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 536 (MH^+)。

制备实施例38

制备4-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3F$, R^4=CH_2CH_3, R^{16}=4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量: 87%

熔点151-152℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/乙醚/己烷);

IR (纯净的) 3354 (NH), 1664 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2NCH_2CH_3$), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H, $CHNCH_2CH_3$), 1.57 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.81-1.98 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.41 (q, J=7.2Hz, 2H, $CH_2NCH_2CH_3$),

2.49-2.54 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2F$和$2NCH_2$), 3.07 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H, $CHNCH_2CH_3$), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.44 (dt, J=47.4Hz, 5.7Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 6.63 (s, 1H, H-2), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.90 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.64 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.19 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH^+)。

制备实施例39

制备4-(5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3F$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，R^{16}=4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺和5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量: 77%

熔点155-156℃ (EtOAc/乙醚/己烷);

IR (纯净的) 3361 (NH), 1641 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.03 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2NCH_2CH_3$), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H, $CHNCH_2CH_3$), 1.80-2.01 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$OCH_2CH_2CH_3$), 2.41 (q, J=7.2Hz, 2H, $CH_2NCH_2CH_3$), 2.48-2.55 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2F$和2 NCH_2), 3.07 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, 2 SO_2NCH_2), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H, $CHNCH_2CH_3$), 4.43 (dt, J=47.4Hz, 5.7Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 6.63 (s, 1H, H-2), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.63 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.18 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

制备实施例40

制备4-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨

基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=CH_2CH_3，R^{16}=4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量：80%

熔点168-169℃(EtOAc/乙醚/己烷)；

IR(纯净的)3353(NH)，1648(C=O)，1177(SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR($CDCl_3$/TMS)δ 1.00(d，J=6.6Hz，6H，$CH(CH_3)_2$)，1.41(t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3)，1.57(t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.81-1.99(m，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，2.52(t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，2.60(dd，J=5.1Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$)，2.63-2.71(m，1H，$CH(CH_3)_2$)，3.05(br dd，J=5.1Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.27(q，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3)，4.36(q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3)，4.44(dt，J=47.4Hz，5.7Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，6.63(s，1H，H-2)，7.14(d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.89(dd，J=8.7Hz，2.7Hz，1H，H-4')，8.63(d，J=2.7Hz，1H，H-6')，9.19(br s，1H，NH)；MS(FAB) m/z 552(MH^+)。

制备实施例41

制备4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=CH_2CH_3，R^{16}=4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：85%

熔点165-166℃(EtOAc/乙醚)；

IR (纯净的) 3354 (NH), 1648 (C=O), 1172 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.57 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.72-1.98 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$NCH_2CH_2CH_2F$), 2.45-2.55 (m, 8H, $2NCH_2$, $CH_2CH_2CH_2F$和$NCH_2CH_2CH_2F$), 3.07 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.44 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$NCH_2CH_2CH_2F$), 6.63 (s, 1H, H-2), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.63 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.19 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 570 (MH^+)。

制备实施例42

制备4-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物, 其中R^1=CH_2CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_2F$, R^4=$CH_2CH_2CH_3$, R^{16}=4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述, 利用4-氨基-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺和5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸, 来制备标题化合物。

产量: 83%

熔点162.5-163.5℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3359 (NH), 1651 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.08 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.72-2.02 (m, 6H, $OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$和$NCH_2CH_2CH_2F$), 2.45-2.58 (m, 8H, $2NCH_2$, $CH_2CH_2CH_2F$和$NCH_2CH_2CH_2F$), 3.07 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.28 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=47.2Hz, 6.0Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$NCH_2CH_2CH_2F$), 6.63 (s, 1H, H-2), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.63 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.18 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 584 (MH^+)。

制备实施例43

制备4-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=CH_2CH_3，R^{16}=4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量：81%

IR (纯净的) 3355 (NH)，1662 (C=O)，1170 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3)，1.57 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.81-1.98 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$)，2.52 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$)，2.55 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH)，2.60 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$)，3.08 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$)，3.58 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH)，4.27 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3)，4.37(q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3)，4.44 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$)，6.63 (s, 1H, H-2)，7.16 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4')，8.63 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6')，9.19 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 554 (MH^+)。

制备实施例44

制备4-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺(式(25)化合物，其中R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，R^{16}=4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)

按照在制备实施例30中的描述，利用4-氨基-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺和5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酸代替4-氨基-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸，来制备标题化合物。

产量：65%

IR（纯净的）3355（NH），1669（C=O），1165（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.08（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.41（t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3），1.80-2.02（m，4H，$CH_2CH_2CH_3$和$CH_2CH_2CH_2F$），2.51（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），2.56（t，J=5.4Hz，2H，CH_2CH_2OH），2.61（dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2NCH_2$），3.09（br dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2SO_2NCH_2$），3.59（t，J=5.4Hz，2H，CH_2CH_2OH），4.26（q，J=6.6Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），4.27（q，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3），4.44（dt，J=47.1Hz，5.7Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），6.63（s，1H，H-2），7.18（d，J=8.7Hz，1H，H-3′），7.89（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4′），8.62（d，J=2.4Hz，1H，H-6′），9.18（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 568（MH^+）。

制备实施例45（删除）

制备实施例46

制备2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3)

在氮气压下，将在水(50毫升)和MeOH（100毫升)的混合物中的4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(5.01克，15.21毫摩尔)和NaOH（3.04克，76.05毫摩尔)的悬浮液加热至80℃5小时。将该反应混合物冷却至室温，并在真空下移除MeOH。以1 N含水的HCl溶液将所得的液层酸化至大约pH 9-10，并以在$CHCl_3$中的2% MeOH

(2x300毫升)萃取。将混合的有机层脱水($MgSO_4$)，过滤，并在真空中蒸发至干，得到黄色的固体。利用MPLC在硅胶上纯化粗产物(梯度洗脱：在$CHCl_3$中的1% MeOH，接着是在$CHCl_3$中的2% MeOH)，得到白色固体状的标题化合物(3.62克，77%)。利用从$CHCl_3/Et_2O$/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点128.5-129℃；

IR (纯净的) 3319 (NH)，1675 (C=O) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.01 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.59 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.68-1.81 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，4.08 (s, 3H, NCH_3)，4.27 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3)，6.86 (s, 1H, H-2)，7.02 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3′)，7.09-7.15 (m, 1H, H-5′)，7.41 (ddd, J=8.4Hz, 7.2Hz, 1.8Hz, 1H, H-4′)，8.49 (dd, J=8.1Hz, 1.8Hz, 1H, H-6′)，10.91 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 312 (MH^+)。

制备实施例47

制备5-甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例46中的描述，利用1-甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：94%

熔点108-108.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3326 (NH), 1684 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.16 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.70-1.82 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.94-2.05 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.16 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.86 (s, 1H, H-2), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H, H-3'), 7.12 (t, J=7.2Hz, 1H, H-5'), 7.41 (ddd, J=8.1Hz, 7.2Hz, 1.8Hz, 1H, H-4'), 8.50 (dd, J=8.1Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 10.94 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 326 (MH^+)。

制备实施例48

制备2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中Y=Cl, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$)

将2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(1.51克, 4.85毫摩尔)逐滴加至在冰浴中和氮气压下搅拌并冷却的氯磺酸(6毫升)中，并在冰浴中搅拌该反应混合物1小时。然后逐渐将该混合物加温至室温，并在室温下再继续搅拌1小时以上。然后将所得的混合物逐滴移至彻底-搅拌的$CHCl_3$(50毫升)和冰(50克)的混合物中，并以在$CHCl_3$中的5% MeOH (2x100毫升)萃取。将混合的萃取物脱水(Na_2SO_4)，过滤，并在减低的压力下蒸发至干，得到想要的黄色固体状的磺酰氯。利用将粗产物溶解于$CHCl_3$(20毫升)中，接着以二乙醚(30毫升)和己烷(100毫升)稀释，使其固化，得到淡黄色固体状的标题化合物(1.90克，96%)。利用从$CHCl_3/Et_2O$/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点164.5-166℃裂解;

IR (纯净的) 3341 (NH), 1693 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.66 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.75(t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 4.42 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.92 (s, 1H, H-2), 7.20 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 8.08 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 9.13 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.61 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 392 (MH^+-H_2O)。

制备实施例49

制备2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中Y=Cl，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例48中的描述，利用5-甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：94%

熔点136℃裂解($CHCl_3/Et_2O$)；

IR (纯净的) 3330 (NH)，1665 (C=O)，1174 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.18 (t，J=7.2Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.68-1.80 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.98-2.12 (m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，2.76 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，4.09 (s，3H，NCH_3)，4.30 (t，J=6.6Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，6.93 (s，1H，H-2)，7.21 (d，J=9.0Hz，1H，H-3')，8.07 (dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4')，9.11 (d，J=2.4Hz，1H，H-6')；MS (FAB) m/z 424 (MH^+)。

制备实施例50

制备4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_2F)

按照在制备实施例28中的描述，利用2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氯代替2-乙氧基苯甲酰氯，来制备标题化合物。

产量：67%

熔点132-132.5℃(乙酸乙酯/己烷)；

IR (纯净的) 3344，3164 (NH)，1664，1640 (C=O) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.91 (t，J=7.2Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.49-1.62 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.33 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，3.85 (s，3H，NCH_3)，4.38-4.51 (m，2H，OCH_2CH_2F)，4.72-4.91 (m，2H，OCH_2CH_2F)，6.52 (s，1H，H-2)，7.03 (d，J=8.1Hz，1H，H-3')，

7.17 (td, J=8.1Hz, 1.2Hz, 1H, H-5'), 7.50-7.56 (m, 1H, H-4'), 8.28 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 9.11 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 348 (MH^+)。

制备实施例51

制备2-(2-(2-氟乙氧基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_2F)

在氮气压下，将在第三-BuOH (25毫升)中的4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(1.60克，4.60毫摩尔)和叔丁醇钾(1.03克，9.21毫摩尔)的悬浮液加热至60℃5小时。将该反应混合物冷却至室温，以水(25毫升)稀释，并在真空下移除第三-BuOH。利用1 N含水的HCl溶液将所得的液层酸化至大约pH 5-6，并以在$CHCl_3$中的5% MeOH (2x100毫升)萃取。将混合的有机层脱水($MgSO_4$)，过滤，并在真空中蒸发至干，得到黄色的固体。利用MPLC在硅胶上纯化粗产物(在$CHCl_3$中的1% MeOH)，得到淡黄色固体状的标题化合物(1.24克，82%)。利用从乙酸乙酯/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点116-117℃;

IR (纯净的) 3348 (NH), 1676 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.01 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.70-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.36-4.48 (m, 2H, OCH_2CH_2F), 4.77-4.96 (m, 2H, OCH_2CH_2F), 6.86 (s, 1H, H-2), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H, H-3'), 7.17 (td, J=8.1Hz, 0.9Hz, 1H, H-5'), 7.39-7.46 (m, 1H, H-4'), 8.44 (dd, J=8.1Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 10.60 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 330 (MH^+)。

制备实施例52

制备2-(5-氯磺酰基-2-(2-氟乙氧基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中Y=Cl，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_2F)

按照在制备实施例48中的描述，利用2-(2-(2-氟乙氧基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：85%

熔点156.5-157.5℃(乙酸乙酯/己烷)；

IR (纯净的) 3344 (NH), 1680 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.70-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.75 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 4.51-4.63 (m, 2H, OCH_2CH_2F), 4.84-5.02 (m, 2H, OCH_2CH_2F), 6.92 (s, 1H, H-2), 7.23 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 8.10 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 9.09 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.46 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 428 (MH^+)。

制备实施例53

制备N-(2-氰基-1-甲基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯(式(20)化合物，其中$R^1=R^2=CH_3$，R^3=正-丙基)

按照在制备实施例7中的描述，利用3-氰基-2-己酮代替2-氰基丙醛，来制备标题化合物。

产量：55%

IR (纯净的) 2181 (CN), 1743 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.46-1.58 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.90 (s, 3H, CH_3), 2.14 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (s, 3H, NCH_3), 4.05 (s, 2H, NCH_2CO), 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3)-Z异构体和0.94 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.52-1.65 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.11 (d, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, NCH_3), 3.80 (s, 2H, NCH_2CO), 4.21 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3)-E异构体; MS (FAB) m/z 225(MH^+)。

制备实施例54

制备N-(2-氰基-1-甲基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺(式(19)化合物，其中$R^1=R^2=CH_3$，R^3=正-丙基)

在室温下搅拌在29%氨水溶液(13毫升)和MeOH (7毫升)中的N-(2-氰基-1-甲基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸乙酯(2.03克，9.05毫摩尔)的悬浮液过夜。在真空中浓缩该反应混合物，并以$CHCl_3$(40毫升x3)萃取液层。将混合的有机层脱水(Na_2SO_4)，过滤，并在减低的压力下将滤液蒸发至干。利用MPLC在硅胶上纯化所得的残余物(梯度洗脱:含有1% Et_3N的1:1 乙酸乙酯/己烷，接着是在$CHCl_3$中的5% MeOH)，得到黄色油状的标题化合物(1.03克，56%)。

IR (纯净的) 3323, 3208 (NH), 2180 (CN), 1670 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.48-1.61 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.84 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.93 (s, 3H, CH_3), 3.04 (s, 3H, NCH_3), 3.79 (s, 2H, NCH_2CO), 5.67 (br s, 1H, NH), 6.34 (br s, 1H, NH)-Z异构体和0.95 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.45-1.58 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.15 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.86 (s, 3H, NCH_3), 3.66 (s, 2H, NCH_2CO), 5.76 (br, s, 1H, NH), 6.19 (br s, 1H, NH)-E异构体; MS (FAB) m/z 196 (MH^+)。

制备实施例55

制备4-氨基-5,6-二甲基-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(15)化合物，其中$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例21中的描述，利用N-(2-氰基-1-甲基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺代替N-(2-氰基-2-正-丙基乙烯基)-N-甲基甘氨酸酰胺，来制备标题化合物。

产量: 34%

熔点135℃裂解($CHCl_3$/己烷)

IR (纯净的) 3357, 3171 (NH_2), 1639 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.92 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.39-1.51 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.31 (t, J=7.5Hz,

2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.23 (br s, 2H, NH_2), 3.78 (s, 3H, NCH_3), 6.16 (br s, 2H, $CONH_2$); MS (FAB) m/z 196 (MH^+)。

制备实施例56

制备5,6-二甲基-4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物，其中$R^1=R^2=CH_3$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$)

按照在制备实施例28中的描述，利用4-氨基-5,6-二甲基-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-氨基-21-甲基-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 73%

熔点171.5℃裂解($CHCl_3/Et_2O$/己烷)

IR (纯净的) 3348, 3148 (NH), 1649 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.87 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.38-1.49 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.51 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.33 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.77 (s, 3H, NCH_3), 4.29 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.09-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.47-7.53 (m, 1H, H-4'), 8.29 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 9.37 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 344 (MH^+)。

制备实施例57

制备5,6-二甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物，其中$R^1=R^2=CH_3$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例28中的描述，利用4-氨基-5,6-二甲基-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺和2-正-丙氧基苯甲酰氯代替4-氨基-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺和2-乙氧基苯甲酰氯，来制备标题化合物。

产量: 69%

熔点188-189℃ ($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3344, 3155 (NH), 1643 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.85 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.05 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.36-1.49 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$),

1.84-1.95 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.32 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.77 (s, 3H, NCH_3), 4.17 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.11 (td, J=7.8Hz, 1.2Hz, 1H, H-5'), 7.50 (ddd, J=8.4Hz, 7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-4'), 8.29 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 9.35(br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 358 (MH^+)。

制备实施例58

制备5,6-二甲基-2-(2-乙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述，利用5,6-二甲基-(4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 94%

熔点130℃裂解($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3175 (NH), 1653 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.59 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.62-1.73 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.69 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.03 (s, 3H, NCH_3), 4.27 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.12 (td, J=7.8Hz, 0.9Hz, 1H, H-5'), 7.37-7.43 (m, 1H, H-4'), 8.49 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 10.85 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 326 (MH^+)。

制备实施例59

制备5,6-二甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述，利用5,6-二甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲

酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：97%

熔点112-112.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷)；

IR (纯净的) 3334 (NH)，1683 (C=O) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t，J=7.2Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.16 (t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.63-1.75 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.94-2.06 (m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，2.30 (s，3H，CH_3)，2.70 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，4.03 (s，3H，NCH_3)，4.16 (t，J=6.6Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，7.02 (d，J=8.4Hz，1H，H-3')，7.12 (td，J=7.8Hz，1.2Hz，1H，H-5')，7.40 (ddd，J=8.4Hz，7.8Hz，1.8Hz，1H，H-4')，8.50 (dd，J=7.8Hz，1.8Hz，1H，H-6')，10.89 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 340 (MH^+)。

制备实施例60

制备2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中Y=Cl，$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$)

按照在制备实施例48中的描述，利用5,6-二甲基-2-(2-乙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：98%(粗糙的)

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.66 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.64-1.71 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.32 (s，3H，CH_3)，2.71 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，4.04 (s，3H，NCH_3)，4.41 (q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3)，7.19 (d，J=9.0Hz，1H，H-3')，8.06 (dd，J=9.0Hz，2.7Hz，1H，H-4')，9.15 (d，J=2.7Hz，1H，H-6')，10.50 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 424 (MH^+)。

制备实施例61

制备2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基

-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中Y=Cl，$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例48中的描述，利用5,6-二甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 100%(粗糙的)

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.64-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.00-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.73 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.04 (s, 3H, NCH_3), 4.30 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.20 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 8.07 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 9.12 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH)。

制备实施例62

制备2-氯-4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物，其中$R^1=CH_3$，$R^2=Cl$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$)

将N-氯琥珀酰亚胺(0.54克，4.04毫摩尔)加至在-20℃下，在CH_2Cl_2(35毫升)中的4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(1.02克，3.09毫摩尔)经过搅拌的溶液中，并在-10℃下搅拌1小时。在冰箱中(约-12℃)静置过夜的后，在0℃下搅拌该反应混合物7小时。利用加入稀释的$Na_2S_2O_3$水溶液(3毫升)和水(40毫升)使该反应中止，然后以$CHCl_3$(20毫升x4)萃取所得的混合物。将混合的有机层脱水($MgSO_4$)，过滤，并在真空下将滤液蒸发至干，得到油状的黄色残余物。利用MPLC在硅胶上纯化粗产物(梯度洗脱: 1:3乙酸乙酯/$CHCl_3$，接着是1:2乙酸乙酯/$CHCl_3$)，得到白色固体状的标题化合物(0.72克，64%)。利用从乙酸乙酯/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点136.5-137℃;

IR (纯净的) 3451, 3333 (NH), 1672, 1657 (C=O) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.88 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.43-1.55 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.52 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.38 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.83 (s, 3H, NCH_3), 4.30 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.10-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.49-7.55 (m, 1H, H-4'), 8.29 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 9.40 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 364 (MH^+)。

制备实施例63

制备2-氯-1-甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物, 其中R^1=CH_3, R^2=Cl, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例61中的描述, 利用1-甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺, 来制备标题化合物。

产量: 82%

熔点139-140℃ ($CHCl_3$/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3333, 3155 (NH), 1650 (C=O) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.05 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.42-1.54 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.85-1.96 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.37 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.84 (s, 3H, NCH_3), 4.18 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.13 (t, J=7.8Hz, 1H, H-5'), 7.49-7.55 (m, 1H, H-4'), 8.29 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 9.39 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 378 (MH^+)。

制备实施例64

制备6-氯-2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物, 其中R^1=CH_3, R^2=Cl, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3)

按照在制备实施例51中的描述, 利用2-氯-(4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰

氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 70%

熔点145.5-146℃(乙酸乙酯/己烷);

IR (纯净的) 3309 (NH), 1678 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.59 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.81 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.27 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H, H-3'), 7.10-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.39-7.45 (m, 1H, H-4'), 8.49 (dd, J=8.1Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 11.00 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 346 (MH^+)。

制备实施例65

制备6-氯-5-甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中 $R^1=CH_3$, $R^2=Cl$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述，利用2-氯-1-甲基-(4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 91%

熔点117-117.5℃(Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3315 (NH), 1687 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.17 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.95-2.06 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.73 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.17 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.13 (td, J=8.1Hz, 1.2Hz, 1H, H-5'), 7.40-7.46 (m, 1H, H-4'), 8.50 (dd, J=8.1Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 11.03 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 360 (MH^+)。

制备实施例66

制备6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-

二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=Y=Cl，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3)

按照在制备实施例48中的描述，利用6-氯-2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：96%

熔点164℃裂解(Et_2O/己烷)；

IR (纯净的) 3343 (NH)，1691 (C=O)，1175 (SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.98 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.66 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.67-1.79 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.75 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，4.08 (s，3H，NCH_3)，4.42 (q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3)，7.21 (d，J=9.0Hz，1H，H-3')，8.08 (dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4')，9.12 (d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.65 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 426 (M^+-H_2O)。

制备实施例67

制备6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=Y=Cl，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例48中的描述，利用6-氯-5-甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：78%

熔点172.5℃裂解($CHCl_3$/Et_2O/己烷)；

IR (纯净的) 3330 (NH)，1703 (C=O)，1182 (SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.19 (t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.67-1.82 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.99-2.13 (m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，2.75 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，

4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.31 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.22 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 8.09 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 9.13 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.40 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 440 (M^+-H_2O)。

制备实施例68

制备2-溴-4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物，其中$R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$)

在10分钟内，将在乙酸(6.5毫升)中的溴(119微升，2.32毫摩尔)逐滴加至在室温下、在乙酸(13毫升)中的4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(636毫克，1.93毫摩尔)及醋酸钠(238毫克，2.90毫摩尔)经过搅拌的溶液中，并搅拌该混合物10分钟。以水(10毫升)稀释该反应混合物，并以Et_2O (10毫升x4)萃取。将混合的有机层脱水(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下将滤液蒸发至干。利用MPLC在硅胶上纯化粗制的残余物(梯度洗脱：在$CHCl_3$中的1% MeOH，接着是在$CHCl_3$中的3% MeOH)，得到白色固体状的标题化合物(544毫克，69%)。利用从$CHCl_3/Et_2O$/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点152.5-153.5℃;

IR (纯净的) 3453, 3192 (NH), 1663, 1644 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.88 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.43-1.58 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.51 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.38 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.86 (s, 3H, NCH_3), 4.30 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.04 (d, J=8.1Hz, 1H, H-3'), 7.09-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.48-7.54 (m, 1H, H-4'), 8.28 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 9.37 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 408 (M^+)。

制备实施例69

制备2-溴-1-甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物，其中$R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例68中的描述，利用1-甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲

酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 85%

熔点142-143℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3332, 3149 (NH), 1648 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.87 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.42-1.58 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.84-1.96 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.37 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.86 (s, 3H, NCH_3), 4.18 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.12 (td, J=8.1Hz, 0.9Hz, 1H, H-5'), 7.49-7.55 (m, 1H, H-4'), 8.29 (dd, J=8.1Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 9.41 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 422 (M^+)。

制备实施例70

制备6-溴-2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中$R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述，利用2-溴-4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氯乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 100%

熔点152.5-153℃ (乙酸乙酯/己烷);

IR (纯净的) 3311 (NH), 1679 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.59 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.69-1.81 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 4.28 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.09-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.39-7.45 (m, 1H, H-4'), 8.49 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 10.96 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 311 (MH^+-Br)。

制备实施例71

制备6-溴-5-甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=Br，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述，利用2-溴-1-甲基-(4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：90%

熔点110-112℃(Et_2O/己烷)；

IR (纯净的) 3195 (NH)，1665 (C=O)cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.17 (t，J=7.2Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.68-1.81 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.94-2.06 (m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，2.72 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，4.09 (s，3H，NCH_3)，4.17 (t，J=6.6Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，7.03 (d，J=8.1Hz，1H，H-3')，7.13 (td，J=8.1Hz，0.9Hz，1H，H-5')，7.40-7.46 (m，1H，H-4')，8.50 (dd，J=8.1Hz，1.8Hz，1H，H-6')，11.02 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 404 (M^+)。

制备实施例72

制备6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中Y=Cl，R^1=CH_3，R^2=Br，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3)

按照在制备实施例48中的描述，利用6-溴-2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：91%

熔点191-192℃(Et_2O/己烷)；

IR (纯净的) 3331 (NH)，1696 (C=O)，1178 (SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.66 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.67-1.80 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.75 (t，

J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.42 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 8.08 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 9.12 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.66 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 470, 472 (M^+-H_2O)。

制备实施例73

制备6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物, 其中Y=Cl, $R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例48中的描述, 利用6-溴-5-甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, 来制备标题化合物。

产量: 84%

熔点178℃裂解($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3325 (NH), 1691 (C=O), 1178 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.00-2.12 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.75 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.30 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.22 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 8.08 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 9.14 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.66 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 484, 486 (M^+-H_2O)。

制备实施例74

制备4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-2-碘-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物, 其中$R^1=CH_3$, $R^2=I$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$)

交替地将碘(0.93克, 3.67毫摩尔)和氧化汞(0.62克, 2.84毫摩尔)逐滴加至在0℃下、在苯(30毫升)中的4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(1.10克, 3.34毫摩尔)经过搅拌的溶液中, 并在0℃下搅拌该混合物2小时。以乙酸乙酯(100毫升)稀释该反应

混合物，以稀释的$Na_2S_2O_4$水溶液(100毫升)冲洗一次，并以乙酸乙酯(100毫升)萃取液层。将混合的有机层脱水($MgSO_4$)，过滤，并在真空下将滤液蒸发至干。利用MPLC在硅胶上纯化粗制的残余物(梯度洗脱:在$CHCl_3$中的20%乙酸乙酯)，得到白色固体状的标题化合物(1.51克，99%)。利用从乙酸乙酯/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点157.5-158℃;

IR (纯净的) 3338, 3186 (NH), 1660 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.90 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.42-1.54 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.52 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.37 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.87 (s, 3H, NCH_3), 4.30 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.05 (d, J=8.1Hz, 1H, H-3'), 7.10-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.49-7.55(m, 1H, H-4'), 8.29 (dd, J=7.8Hz, 2.1Hz, 1H, H-6'), 9.43 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 456 (MH^+)。

制备实施例75

制备2-碘-1-甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(12)化合物，其中$R^1=CH_3$, $R^2=I$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例73中的描述，利用1-甲基-4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 82%

熔点169.5-170℃(乙酸乙酯/己烷);

IR (纯净的) 3340, 3146 (NH), 1642 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.88 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.05 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.40-1.53 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.84-1.96 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.36 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.86 (s, 3H, NCH_3), 4.18 (t, J=6.9Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.09-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.52 (ddd, J=8.4Hz, 7.5Hz, 1.8Hz, 1H, H-4'), 8.28 (dd, J=8.0Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 9.42 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 470 (MH^+)。

制备实施例76

制备2-(2-乙氧苯基)-2-碘-6-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=I，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3)

按照在制备实施例51中的描述，利用4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-2-碘-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 81%

熔点178-178.5℃ (Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3309 (NH), 1667 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.60 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.28 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.13 (td, J=8.4Hz, 1.2Hz, 1H, H-5'), 7.39-7.45 (m, 1H, H-4'), 8.49 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 10.96 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 438 (MH^+)。

制备实施例77

制备6-碘-5-甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(9)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=I，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述，利用2-碘-1-甲基-(4-(2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 98%

熔点141-142℃ ($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3320 (NH), 1678 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.17 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.94-2.06 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$),

4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.17 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.10-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.40-7.45 (m, 1H, H-4'), 8.50 (dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H, H-6'), 10.98 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 452 (MH^+)。

制备实施例78

制备2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中Y=Cl，$R^1=CH_3$，$R^2=I$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$)

按照在制备实施例48中的描述，利用2-(2-乙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 75%

熔点197℃裂解($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3327 (NH), 1670 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.66 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.74 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.42 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 8.08 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 9.13 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.58 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 518 (MH^+-H_2O)。

制备实施例79

制备2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(2)化合物，其中Y=Cl，$R^1=CH_3$，$R^2=I$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例47中的描述，利用6-碘-5-甲基-2-(2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 93%

熔点177℃裂解($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3323 (NH), 1679 (C=O), 1175(SO_2)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.00-2.12 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.74 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.30 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.21 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 8.08 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 9.14 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.61 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 532 (MH^+-H_2O)。

制备实施例80

制备2-(5-(4-(氯甲基)哌啶磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(氯甲基)哌啶-1-基)

将三乙胺(0.20毫升, 1.46毫摩尔)加至在冰浴中, 在无水二氯甲烷(15毫升)中的2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(200毫克, 0.49毫摩尔)和4-(氯甲基)哌啶三氟乙酸(139毫克, 0.59毫摩尔)的混合物中, 并在0℃下, 在氮气压下搅拌2小时。在减低的压力下将该反应混合物蒸发至干, 并利用MPLC在硅胶上纯化所得的油状残余物(梯度洗脱: 4:1乙酸乙酯/己烷, 接着是在$CHCl_3$中的2% MeOH), 得到黄色固体状的标题化合物(217毫克, 89%)。利用从EtOH/$CHCl_3$中形成结晶, 获得在分析上纯的化合物。

熔点217.5-218℃;

IR (纯净的) 3325 (NH), 2246 (CN), 1691 (C=O), 1164 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.42-1.68 (m, 3H, CH和$2CH_{ax}$), 1.61 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3),

1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.84-1.93 (m, 2H, $2CH_{eq}$), 2.29 (d, J=6.6Hz, 2H, CH_2CN), 2.40 (td, J=11.7Hz, 2.1Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.91 (br d, J=11.7Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.62 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 498 (MH^+)。

制备实施例81

制备2-(5-(4-(氯甲基)哌啶磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(氯甲基)哌啶基)

按照在制备实施例80中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 96%

熔点194-194.5℃ (EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3304 (NH), 2245 (CN), 1691 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.41-1.59 (m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.60-1.80 (m, 3H, CH 和 $CH_2CH_2CH_3$), 1.89 (br d, J=11.4Hz, 2H, $2CH_{eq}$), 1.98-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.29 (d, J=6.6Hz, 2H, CH_2CN), 2.40 (td, J=12.0Hz, 2.4Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.91 (br d, J=12.0Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.65 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 512

(MH$^+$)。

制备实施例82

制备2-(5-(4-(2-氰乙基)哌啶磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(2-氰乙基)哌啶基)

按照在制备实施例79中的描述，利用4-(2-氰乙基)哌啶三氟乙酸代替4-(氰甲基)哌啶三氟乙酸，来制备标题化合物。

产量：76%

熔点225-225.5℃(EtOH/$CHCl_3$)；

IR (纯净的) 3325 (NH)，2243 (CN)，1692 (C=O)，1162 (SO_2) cm^{-1}；

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.28-1.46 (m，3H，CH和$2CH_{ax}$)，1.57-1.79 (m，6H，$CH_2CH_2CH_3$，CH_2CH_2CN和$2CH_{eq}$)，1.64 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，2.33-2.39 (m，4H，CH_2CH_2CN和$2NCH_{ax}$)，2.71 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，3.87 (br d，J=11.7Hz，2H，$2NCH_{eq}$)，4.08 (s，3H，NCH_3)，4.36 (q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3)，6.89 (s，1H，H-2)，7.13 (d，J=9.0Hz，1H，H-3')，7.81 (dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.86 (d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.64 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 512 (MH$^+$)。

制备实施例83

制备2-(5-(4-(2-氰乙基)哌啶磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-氰乙基)哌啶基)

按照在制备实施例80中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(2-氰乙基)哌啶三氟乙酸代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(氰甲基)哌

啶三氟乙酸，来制备标题化合物。

产量：96%

熔点179-179.5℃(EtOAc/己烷)；

IR（纯净的）3330 (NH)，2243 (CN)，1692 (C=O)，1165 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$)，1.30-1.42 (m, 2H, $2CH_{ax}$)，1.57-1.79 (m, 7H, CH, CH_2CH_2CN, $CH_2CH_2CH_3$ 和 $2CH_{eq}$)，1.98-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，2.33-2.39 (m, 2H, $2NCH_{ax}$)，2.35 (t, J=7.2Hz, 2H, CH_2CH_2CN)，2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.87 (br d, J=11.7Hz, 2H, $2NCH_{eq}$)，4.08 (s, 3H, NCH_3)，4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，6.89 (s, 1H, H-2)，7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4')，8.87 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6')，10.69 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 526 (MH^+)。

制备实施例84

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(乙氧羰基甲基)哌啶磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(乙氧羰基甲基)哌啶基)

按照在制备实施例79中的描述，利用4-(乙氧羰基甲基)哌啶代替4-(氰甲基)哌啶三氟乙酸，来制备标题化合物。

产量：74%

熔点146-147℃(EtOAc/己烷)；

IR（纯净的）3316 (NH)，1738，1695 (C=O)，1161 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.22 (t, J=7.5Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$)，1.31-1.46 (m, 2H, $2CH_{ax}$)，1.63 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.67-1.80 (m, 5H, CH, $CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$)，2.21 (d, J=6.6Hz, 2H, CH_2CO_2)，2.39 (td, J=11.7Hz, 2.1Hz, 2H, $2NCH_{ax}$)，2.71(t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.83 (br d, J=11.7Hz,

2H, $2NCH_{eq}$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.09 (q, J=7.2Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.65(br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 545 (MH^+)。

制备实施例85

制备2-(5-(4-(乙氧羰基甲基)哌啶磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(乙氧羰基甲基)哌啶-1-基)

按照在制备实施例80中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(乙氧羰基甲基)哌啶代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(氯甲基)哌啶三氟乙酸 ，来制备标题化合物。

产量: 93%

熔点147.5-148℃ (EtOAc/$CHCl_3$);

IR (纯净的) 3335 (NH), 1732, 1669 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.22 (t, J=6.9Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$), 1.25-1.46 (m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.66-1.85 (m, 5H, CH, $CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$), 1.98-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.21 (d, J=6.6Hz, 2H, CH_2CO_2), 2.33-2.45 (m, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.83 (br d, J=11.7Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.09 (q, J=6.9Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 559 (MH^+)。

制备实施例86

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-乙氧羰基乙基)哌啶磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-乙氧羰基乙基)哌啶-1-基)

按照在制备实施例79中的描述，利用4-(2-乙氧羰基乙基)哌啶代替4-(氯甲基)哌啶三氟乙酸，来制备标题化合物。

产量：77%

熔点139.5-140℃(EtOAc/己烷)；

IR(纯净的)3322(NH)，1734，1694(C=O)，1162(SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR($CDCl_3$/TMS)δ 1.00(t，J=7.2Hz，3H，$CO_2CH_2CH_3$)，1.17-1.44(m，3H，CH和$2CH_{ax}$)，1.22(t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.52-1.68(m，2H，$CH_2CH_2CO_2$)，1.63(t，J=7.2Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.69-1.80(m，4H，$CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$)，2.27(t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CO_2$)，2.33(br t，J=11.4Hz，2H，$2NCH_{eq}$)，2.71(t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，3.83(br d，J=11.4Hz，2H，$2NCH_{eq}$)，4.08(s，3H，NCH_3)，4.09(q，J=7.2Hz，2H，$CO_2CH_2CH_3$)，4.35(q，J=7.2Hz，2H，OCH_2CH_3)，6.89(s，1H，H-2)，7.12(d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.81(dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.85(d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.64(br s，1H，NH)；MS(FAB)m/z 559(MH^+)。

制备实施例87

制备2-(5-(4-(2-乙氧羰基乙基)哌啶磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-乙氧羰基乙基)哌啶-1-基)

按照在制备实施例80中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(2-乙氧羰基乙基)哌啶代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(氯甲基)哌啶三氟乙酸，来制备标题化合物。

产量: 80%

熔点134-135℃ (EtOAc/$CHCl_3$);

IR (纯净的) 3335, 3300 (NH), 1735, 1688 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$), 1.21-1.40 (m, 3H, CH和$2CH_{ax}$), 1.49-1.62 (m, 2H, $CH_2CH_2CO_2$), 1.67-1.80 ((m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$ 和 $2CH_{eq}$), 1.98-2.08 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.27 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CO_2$), 2.29-2.38 (m, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.83 (br d, J=12.6Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.082 (q, J=7.2Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 4.083 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.66 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 573 (MH^+)。

制备实施例88

制备2-(5-((S)-1-苄氧羰基-2-甲丙基)氨基磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为((S)-1-苄氧羰基-2-甲丙基)氨基)

按照在制备实施例80中的描述, 利用L-缬氨酸苄酯盐酸盐代替4-(氯甲基)哌啶三氟乙酸, 来制备标题化合物。

产量: 79%

熔点103-104℃ (EtOAc/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3327 (NH), 1741, 1674 (C=O), 1164 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.86 (d, J=6.9Hz, 3H, $CHCH_3$), 0.97 (d, J=6.9Hz, 3H, $CHCH_3$), 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.61 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.76 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.05-2.21 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.87 (dd,

J=9.9Hz, 5.1Hz, 1H, $NCHCO_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.29 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.89 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.27 (d, J=9.9Hz, 1H, SO_2NH), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.00 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.10-7.26 (m, 5H, ArH), 7.84 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.92 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.64 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 581 (MH^+)。

制备实施例89

制备2-(5-((S)-1-苄氧羰基-2-甲丙基)氨基磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为((S)-1-苄氧羰基-2-甲丙基)氨基)

按照在制备实施例80中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和L-缬氨酸苄酯盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(氯甲基)哌啶盐酸盐，来制备标题化合物。

产量: 82%

熔点126-127℃ (EtOAc/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3330 (NH), 1741, 1675 (C=O), 1165 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.86 (d, J=6.9Hz, 3H, $CHCH_3$), 0.97 (d, J=6.9Hz, 3H, $CHCH_3$), 1.01 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.69-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.14 (m, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$和$CH(CH_3)_2$), 2.73 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.88 (dd, J=9.9Hz, 5.1Hz, 1H, $NCHCO_2$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 4.19 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.89 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.19 (d, J=9.9Hz, 1H, SO_2NH), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.02 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.11-7.33 (m, 5H, ArH), 7.85 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.95 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 595 (MH^+)。

制备实施例90

制备4-(2-乙氧基-5-硝基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(13)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3)

按照在制备实施例28中的描述，利用2-乙氧基-5-硝基苯甲酰氯代替2-乙氧基苯甲酰氯，来制备标题化合物。

产量：96%

熔点227-227.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$)

IR (纯净的) 3447, 3299 (NH), 1657, 1639 (C=O), 1341, 1288 (NO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.92 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.46-1.57(m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.60 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.33 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.85 (s, 3H, NCH_3), 4.42 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.54 (s, 1H, H-2), 7.16 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 8.39 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 9.13 (br s, 1H, NH), 9.16 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'); MS (FAB) m/z 375 (MH^+)。

制备实施例91

制备4-(5-硝基-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(13)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例28中的描述，利用5-硝基-2-正-丙氧基苯甲酰氯代替2-乙氧基苯甲酰氯，来制备标题化合物。

产量：94%

熔点224-224.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3388, 3186 (NH), 1659, 1639 (C=O), 1341, 1277 (NO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.09 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.47-1.59 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.91-2.03 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.32 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.85 (s, 3H, NCH_3), 4.30 (t, J=6.9Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.54 (s, 1H, H-2), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 8.39 (dd, J=8.7Hz, 3.0Hz,

1H, H-4'), 9.12 (br s, 1H, NH), 9.16 (d, J=3.0Hz, 1H, H-6'); MS (FAB) m/z 389 (MH^+)。

制备实施例92

制备2-(2-乙氧基-5-硝苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(10)化合物，其中$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-硝基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 77%

熔点211-211.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3327 (NH), 1684 (C=O), 1341, 1268 (NO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.37 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.27 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.23 (s, 1H, H-2), 7.36 (d, J=9.3Hz, 1H, H-3'), 8.35 (dd, J=9.3Hz, 3.0Hz, 1H, H-4'), 8.43 (d, J=3.0Hz, 1H, H-6'), 11.75 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 357 (MH^+)。

制备实施例93

制备5-甲基-2-(5-硝基-2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(10)化合物，其中$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2-CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述，利用1-甲基-4-(5-硝基-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 95%

熔点181.5℃裂解($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3324 (NH), 1689 (C=O), 1345, 1273 (NO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19

(t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.68-1.82 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.91-2.12 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.75 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 4.28 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.91 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=9.3Hz, 1H, H-3'), 8.30 (dd, J=9.3Hz, 3.0Hz, 1H, H-4'), 9.36 (d, J=3.0Hz, 1H, H-6'), 10.61 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 371 (MH^+)。

制备实施例94

制备2-(5-氨基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(3)化合物, 其中$R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$)

以氢气吹扫在THF (10毫升)和EtOH (10毫升)中的2-(2-乙氧基-5-硝苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(443毫克, 1.21毫摩尔)和5% Pd/C (43毫克)的混合物三次, 并在氢气压(1大气压; 气球)下, 在室温下剧烈地搅拌5小时。通过硅藻土垫过滤该混合物, 并在减低的压力下蒸发滤液至无水。利用MPLC在硅胶上纯化所得的黄色残余物(在$CHCl_3$中的1% MeOH), 得到淡黄色固体状的标题化合物(388毫克, 98%)。利用从EtOAc/己烷中形成结晶, 获得在分析上纯的化合物。

熔点165.5-166℃;

IR (纯净的) 3542, 3329, 3297 (NH), 1647 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.01 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.53 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.16 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.76 (dd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1H, H-4'), 6.85 (s, 1H, H-2), 6.87 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.85 (d, J=3.0Hz, 1H, H-6'); MS (FAB) m/z 327 (MH^+)。

制备实施例95

制备2-(5-氨基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(3)化合物, 其中$R^1=CH_3$, $R^2=H$,

R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例94中的描述，利用5-甲基-2-(5-硝基)-2-正-丙氧基苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-7H-吡咯并[4,3-d]嘧啶-7-酮代替2-(2-乙氧基-5-硝苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：63%

熔点94-96.5℃ (CH_2Cl_2/MeOH/Et_2O)；

IR (纯净的) 3505, 3439, 3312 (NH), 1676 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.23 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.84-2.03 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$和$OCH_2CH_2CH_3$), 2.84 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.20 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.22 (s, 3H, NCH_3), 5.13(br s, 2H, NH_2), 6.94 (dd, J=8.7Hz, 3.0Hz, 1H, H-4'), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.44 (s, 1H, H-2), 7.45 (d, J=3.0Hz, 1H, H-6'), 11.57 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 341 (MH^+)。

制备实施例96

制备4-(5-溴-2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(14)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3)

按照在制备实施例28中的描述，利用5-溴-2-乙氧基苯甲酰氯代替2-乙氧基苯甲酰氯，来制备标题化合物。

产量：98%

熔点158-159℃ (EtOAc/Et_2O/己烷)

IR (纯净的) 3445, 3174 (NH), 1656 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.92 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.47-1.59(m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.52 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.32 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.85 (s, 3H, NCH_3), 4.27 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.52 (s, 1H, H-2), 6.93 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.59 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.40 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 9.28 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 391 (MH^+-H_2O)。

制备实施例97

制备4-(5-溴-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺(式(14)化合物,其中$R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例28中的描述,利用5-溴-2-正-丙氧基苯甲酰氯代替2-乙氧基苯甲酰氯,来制备标题化合物。

产量: 89%

熔点148-150℃ ($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3315, 3174 (NH), 1659, 1642(C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.05 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.46-1.56 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.85-1.97 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.31 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.84 (s, 3H, NCH_3), 4.16 (t, J=6.9Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.53 (s, 1H, H-2), 6.94 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.59 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.40 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 9.28 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 405 (MH^+-H_2O)。

制备实施例98

制备2-(5-溴-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(11)化合物,其中$R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述,利用4-(5-溴-2-乙氧基苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-5-甲基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺,来制备标题化合物。

产量: 80%

熔点151.5-152℃ (EtOAc/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3318 (NH), 1690 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.59 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.73 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.87 (s, 1H, H-2), 6.90 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'),

7.49 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.59 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.79 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 390 (M^+)。

制备实施例99

制备2-(5-溴-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(11)化合物, 其中R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例51中的描述, 利用4-(5-溴-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-1-甲基-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-(2-氟乙氧基)苯甲酰氨基)-1-甲基-3-正-丙基吡咯-5-羧酰胺, 来制备标题化合物。

产量: 76%

熔点118-119℃(EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3324 (NH), 1696 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.93-2.05 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.73 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.14 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.88(s, 1H, H-2), 6.91 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.50 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.60 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.82 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 404 (M^+)。

制备实施例100

制备2-(5-氰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(4)化合物, 其中R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3)

将在1-甲基-2-吡咯烷酮(10毫升)中的2-(5-溴-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(560毫克, 1.43毫摩尔)和氰化铜(I)(2.57克, 28.7毫摩尔)加热至190℃5小时, 然后冷却至室温。将该反应混合物倒入在冰浴中已冷却的29%氨水溶液(70毫升)和水(140毫升)的混合物中, 并在冰浴中搅拌所得的深蓝色悬浮液1小时。以$CHCl_3$ (80毫升x3)萃取该混合物, 并将混合的有机层脱

水($MgSO_4$)，过滤，并在减低的压力下将滤液蒸发至干。使粗制的残余物从Et_2O/己烷中固化，并利用MPLC在硅胶上纯化所得的固体(在$CHCl_3$中的1% MeOH)，得到淡黄色固体状的标题化合物(376毫克，78%)。利用从$CHCl_3/Et_2O$中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点232.5-233℃;

IR (纯净的) 3329(NH), 2228 (CN), 1692 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.63 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.73 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.90 (s, 1H, H-2), 7.09 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.69 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.82 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.62 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 337 (MH^+)。

制备实施例101

制备2-(5-氰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(4)化合物，其中$R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$)

按照在制备实施例100中的描述，利用2-(5-溴-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-溴-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 84%

熔点179-180.5℃ ($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3333 (NH), 2225 (CN), 1689 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.09 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.73 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.90 (s, 1H, H-2), 7.10 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.69 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.83 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.66 (br s, 1H, NH);

MS (FAB) m/z 351 (MH^+)。

实施例1

制备2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

将三乙胺(115微升，0.83毫摩尔)加至在无水CH_2Cl_2(10毫升)或EtOH (10毫升)中的2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(170毫克，0.41毫摩尔)和1-甲基哌嗪(69微升，0.62毫摩尔)的混合物中，并在室温下在氮气压下搅拌该混合物1-12小时。在减低的压力下将该反应混合物蒸发至干，并利用MPLC在硅胶上纯化所得的黄色残余物(梯度洗脱：在$CHCl_3$中的2% MeOH，接着是在$CHCl_3$中的3% MeOH)，得到黄色固体状的标题化合物(161毫克，82%)。利用从EtOAc/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点220.5-221℃

IR (纯净的) 3334 (NH)，1678 (C=O)，1172 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.63 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，2.27 (s, 3H, NCH_3)，2.49 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$)，2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.11 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$)，4.08 (s, 3H, NCH_3)，4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3)，6.88 (s, 1H, H-2)，7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4')，8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6')，10.60 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 474 (MH^+)。

实施例2

制备2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为

4-甲基哌嗪-1-基)

在室温下，在氮气压下，将1 M HCl醚溶液(180微升，0.18毫摩尔)加至在无水CH_2Cl_2 (2毫升)中的2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(77毫克，0.16毫摩尔)的溶液中，并搅拌该溶液大约10分钟。将该反应混合物慢慢地倒入无水乙醚(50毫升)中，并利用过滤收集所得的白色沉淀物。将过滤的固体溶解于H_2O (20毫升)中，通过膜滤器(0.45微米)过滤，并将滤液冷冻脱水，得到灰白色松散固体状的标题化合物(79毫克，95%)。

熔点131.5℃裂解;

IR (纯净的) 3334 (NH), 1686 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.66-2.83 (br s, 5H, NCH_3和$2SO_2NCH_{ax}$), 3.05-3.22 (m, 2H, $2SO_2NCH_{eq}$), 3.35-3.54 (m, 2H, $2'HNCH_{ax}$), 3.72-3.88 (m, 2H, $2'HNCH_{eq}$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.23 (s, 1H, H-2), 7.41 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.86 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 7.97 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.58 (br s, 1H, NH'), 11.75 (br s, 1H, NH)。

实施例3

制备2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 81%

熔点183-183.5℃(EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3297 (NH), 1695 (C=O), 1171 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.07 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.27 (s, 3H, NCH_3), 2.49 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 488 (MH^+)。

实施例4

制备2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=$CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 93%

熔点124.5℃裂解;

IR (纯净的) 3348 (NH), 1680 (C=O), 1167 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.57-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.70-1.81 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.75 (s, 3H, NCH_3), 2.76-2.80 (m, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.08-3.22 (m, 2H, $2SO_2NCH_{eq}$), 3.35-3.50 (m, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.81 (br d, J=12.3Hz, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.14 (t, J=6.6Hz, 2H,

$OCH_2CH_2CH_3$), 7.24 (s, 1H, H-2), 7.42 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.87 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.93 (br s, 1H, NH^+), 11.76 (br s, 1H, NH)。

实施例5

制备2-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-乙基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-乙基哌嗪代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 89%

熔点200-200.5℃ ($CHCl_3$/EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3332 (NH), 1680 (C=O), 1172 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.63 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.40 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 2.53 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.62 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 488 (MH^+)。

实施例6

制备2-(2-乙氧基-5-(4-正-丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-正-丙基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-正-丙基哌嗪代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 76%

熔点202.5℃裂解($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3332 (NH), 1677 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.90 (t, J=7.5Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_3$), 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.37-1.50 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 1.63 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.64-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.28 (dd, J=7.8Hz, 7.5Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 2.52 (dd, J=4.8Hz, 3.9Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (dd, J=4.8Hz, 3.9Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.63 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 502 (MH^+)。

实施例7

制备2-(2-乙氧基-5-(4-正-丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物, 其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-正-丙基哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述, 利用2-(2-乙氧基-5-(4-正-丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, 来制备标题化合物。

产量: 98%

熔点232.5℃裂解;

IR (纯净的) 3334 (NH), 1686 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.87 (t, J=7.5Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_3$), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.56-1.72 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$和$NCH_2CH_2CH_3$), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.82 (br dd, J=12.3Hz, 11.7Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 2.94-3.07 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 3.05-3.17 (m, 2H, $2SO_2NCH_{eq}$),

3.47-3.58(m, 2H, $2^{+}HNCH_{ax}$), 3.79 (br d, J=11.7Hz, 2H, $2^{+}HNCH_{eq}$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.25 (s, 1H, H-2), 7.42 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.87 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.69 (br s, 1H, NH^{+}), 11.82 (br s, 1H, NH)。

实施例8

制备2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-异丙基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-异丙基哌嗪代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 87%

熔点241.5℃裂解($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3333 (NH), 1680, 1672 (C=O), 1177 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.990 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.993 (t, J=6.6Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.63 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.60 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.61-2.68 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.09 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.11 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.62 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 502 (MH^{+})。

实施例9

制备2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-异丙基哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：98%

熔点244.5℃裂解;

IR（纯净的）3336（NH），1684（C=O），1166（SO_2）cm^{-1};

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.93（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.23（t，J=6.6Hz，6H，$CH(CH_3)_2$），1.37（t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3），1.57-1.72（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.58（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.76-2.88（m，2H，$2SO_2NCH_{ax}$），3.07-3.19（m，2H，$2SO_2NCH_{eq}$），3.30-3.56（m，3H，$CH(CH_3)_2$和2^+HNCH_{ax}），3.82（br d，J=12.3Hz，2H，2^+HNCH_{eq}），3.99（s，3H，NCH_3），4.24（q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3），7.24（s，1H，H-2），7.42（d，J=9.0Hz，1H，H-3'），7.88（dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4'），7.99（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），10.38（br s，1H，NH^+），11.78(br s，1H，NH)。

实施例10

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：92%

熔点204.5-205℃(EtOAc/己烷);

IR（纯净的）3335（NH），1678（C=O），1169（SO_2）cm^{-1};

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.99（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.64（t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3），1.66-1.79（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），

2.62-2.75 (m, 8H, NCH_2CH_2F, $2NCH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 3.13 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.49 (ddd, J=47.4Hz, 5.1Hz, 4.5Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.63 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 506 (MH^+)。

实施例11

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 99%

熔点76℃裂解;

IR (纯净的) 3333 (NH), 1684 (C=O), 1164 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.74-2.91 (m, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.18-3.33 (m, 2H, $2SO_2NCH_{eq}$), 3.47-3.68 (m, 4H, NCH_2CH_2F 和 2^+HNCH_{ax}), 3.73-3.87 (m, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.24(q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.85(br d. J=47.1Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.25 (s, 1H, H-2), 7.42 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.87 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.14 (br s, 1H, NH^+), 11.87 (br s, 1H, NH)。

实施例12

制备2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：82%

熔点158-159℃裂解(EtOAc/己烷)；

IR (纯净的) 3339 (NH)，1673 (C=O)，1168 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.19 (t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.67-1.79 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.98-2.10 (m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，2.62-2.75 (m，8H，NCH_2CH_2F，$2NCH_2$和$CH_2CH_2CH_3$)，3.13 (dd，J=5.1Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.08 (s，3H，NCH_3)，4.24 (t，J=6.5Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，4.49 (ddd，J=47.7Hz，5.1Hz，4.5Hz，2H，NCH_2CH_2F)，6.89 (s，1H，H-2)，7.13 (d，J=9.0Hz，1H，H-3')，7.80 (dd，J=9.0Hz，2.7Hz，1H，H-4')，8.88 (d，J=2.7Hz，1H，H-6')，10.66 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 520 (MH^+)。

实施例13

制备2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来

制备标题化合物。

产量: 99%

熔点107℃裂解;

IR (纯净的) 3351 (NH), 1677 (C=O), 1168 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.58-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.70-1.80 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.74-2.88 (m, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.17-3.34 (m, 2H, $2SO_2NCH_{eq}$), 3.46-3.68 (m, 4H, NCH_2CH_2F和2^+HNCH_{ax}), 3.73-3.87 (m, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.15 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.84 (br d, J=48.0Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.24 (s, 1H, H-2), 7.43 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.87 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.03 (br s, 1H, NH^+), 11.80 (br s, 1H, NH)。

实施例14

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述, 利用1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪, 来制备标题化合物。

产量: 85%

熔点217.5-218℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3333 (NH), 1676 (C=O), 1169 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.69-1.89 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$ 和 $CH_2CH_2CH_3$), 2.47 (t, J=7.5Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=46.8Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F),

6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.63 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH^+)。

实施例15

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-乙基-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

在氮气压下，将在无水t-BuOH(10毫升)中的4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺(270毫克，0.52毫摩尔)和t-BuOK(244毫克，2.16毫摩尔)的混合物加热至80℃5小时。将该反应混合物冷却至室温，并在真空下蒸发至干。以水(20毫升)稀释所得的残余物，以1 N含水的HCl溶液酸化至大约pH 8，并以CH_2Cl_2 (2x50毫升)萃取。将混合的有机层脱水($MgSO_4$)，过滤，并在真空中将滤液蒸发至干，得到白色的固体。利用MPLC在硅胶上纯化粗产物(在$CHCl_3$中的3% MeOH)，得到白色固体状的标题化合物(247毫克，95%)。利用从CH_2Cl_2/EtOAc/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点193-194℃;

IR (纯净的) 3328 (NH), 1670 (C=O), 1165 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.32 (t, J=7.5Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.64 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.71-1.89 (m, 2H, CH_2CH_2F), 2.47 (t, J=7.5Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.77 (q, J=7.5Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.10 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 6.90 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.64 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 506 (MH^+)。

实施例16

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-(3-氟丙基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-(3-氟丙基)-1-甲基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：87%

熔点225℃裂解(CH_2Cl_2/乙醚)；

IR (纯净的) 3330 (NH)，1680 (C=O)，1171 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.64 (t，J=7.2Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.71-1.88 (m，2H，$NCH_2CH_2CH_2F$)，2.03-2.23 (m，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，2.47 (t，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_2)，2.54 (dd，J=5.1Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$)，2.86 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，3.10 (dd，J=5.1Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.09 (s，3H，NCH_3)，4.36 (q，J=7.2Hz，2H，OCH_2CH_3)，4.41 (dt，J=47.1Hz，6.0Hz，2H，$NCH_2CH_2CH_2F$)，4.52 (dt，J=47.4Hz，6.0Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，6.92 (s，1H，H-2)，7.13 (d，J=9.0Hz，1H，H-3')，7.82 (dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.86 (d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.67 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 538 (MH^+)。

实施例17

制备7-环丙甲基-2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=环丙甲基，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用3-环丙甲基-4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-甲基吡咯-5-羧

酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 92%

熔点223-224.5℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3328 (NH), 1685 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.27-0.32 (m, 2H, c-C_3H_5), 0.49-0.55 (m, 2H, c-C_3H_5), 0.98-1.12 (m, 1H, c-C_3H_5), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H; OCH_2CH_3), 1.70-1.89 (m, 2H, CH_2CH_2F), 2.47 (t, J=7.5Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.65 (d, J=6.9Hz, 2H, $CHCH_2$), 3.10 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.00 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.65 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 532 (MH^+)。

实施例18

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-乙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_2CH_3, R^2=H, R^3=CH_2CH_3, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-乙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 87%

熔点182-182.5℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/乙醚);

IR (纯净的) 3334 (NH), 1681 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.33 (t, J=7.5Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.65 (t, J=6.0Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.71-1.89 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.54 (dd,

J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.78 (q, J=7.5Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.08 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 4.46 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.98 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.89 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH^+)。

实施例19

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_2CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 95%

熔点163-164℃ (EtOAc/乙醚/己烷);

IR (纯净的) 3332 (NH), 1671 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2NCH_2CH_3$), 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.40 (q, J=7.2Hz, 2H, $CH_2NCH_2CH_3$), 2.53 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (q, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.45 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.69 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.65 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 502 (MH^+)。

实施例20

制备2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基

-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-异丙基哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：90%

熔点179.5-180℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/己烷)；

IR (纯净的) 3331 (NH)，1678 (C=O)，1174 (SO_2) cm^{-1}；

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.00 (t，J=6.6Hz，6H，$CH(CH_3)_2$)，1.48 (t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3)，1.64 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.68-1.80 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.60 (dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$)，2.65-2.74 (m，1H，$CH(CH_3)_2$)，2.72 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，3.09 (br dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.35 (q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3)，4.45 (q，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3)，6.96 (s，1H，H-2)，7.11 (d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.80 (dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.88 (d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.65 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 516 (MH^+)。

实施例21

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：93%

熔点187-188℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/乙醚);

IR (纯净的) 3334 (NH), 1676 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.89 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$和$CH_2CH_2CH_2F$), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.54 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 4.46 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.97 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.89 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

实施例22

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_2CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述, 利用4-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-5-乙基-7-正-丙基吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺, 来制备标题化合物。

产量: 93%

熔点159-160.5℃ (EtOAc/乙醚/己烷);

IR (纯净的) 3324 (NH), 1688 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.81 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.55 (t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2OH), 2.61 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.12 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.57 (t,

J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2OH), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.46 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.97 (s, 1H, H-2), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.89 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 518 (MH^+)。

实施例23

制备2-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_2CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_2F$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-乙基哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 93%

熔点161-162℃ (EtOAc/乙醚/己烷);

IR (纯净的) 3330 (NH), 1680 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2NCH_2CH_3$), 1.49 (t, J=7.2Hz, 3H, $CHNCH_2CH_3$), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.06-2.22 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.40 (t, J=7.2Hz, 2H, $CH_2NCH_2CH_3$), 2.53 (dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.11 (br dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.46 (q, J=7.2Hz, 2H, $CHNCH_2CH_3$), 4.52 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 7.00 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.71 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH^+)。

实施例24

制备2-(5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合

物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-乙基哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：92%

熔点137-138℃(EtOAc/己烷)；

IR (纯净的) 3320 (NH)，1688 (C=O)，1168 (SO_2)cm^{-1}；

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.02 (t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.19 (t，J=7.2Hz，3H，$CH_2NCH_2CH_3$)，1.49 (t，J=7.2Hz，3H，$CHNCH_2CH_3$)，1.99-2.23 (m，4H，$CH_2CH_2CH_2F$和$OCH_2CH_2CH_3$)，2.40 (q，J=7.2Hz，2H，$CH_2NCH_2CH_3$)，2.53 (dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2NCH_2$)，2.87 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，3.11 (br dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.24 (t，J=6.3Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，4.46 (q，J=7.2Hz，2H，$CHNCH_2CH_3$)，4.52 (dt，J=47.1Hz，6.0Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，6.99 (s，1H，H-2)，7.13 (d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.81 (dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.88 (d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.73 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 552 (MH^+)。

实施例25

制备2-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-异丙基哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：82%

熔点182-182.5℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/乙醚);

IR (纯净的) 3330 (NH), 1677 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.98 (t, J=6.6Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.49 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.04-2.23 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.60 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.62-2.71 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.09 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.45 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.52 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 6.99 (s, 1H, H-2), 7.11 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.70 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

实施例26

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_2CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_2F$, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 93%

熔点194-194.5℃ (CH_2Cl_2/EtOAc/乙醚);

IR (纯净的) 3330 (NH), 1682 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.49 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.71-1.89 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2F$), 2.05-2.23 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2F$), 2.54 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.10 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.36 (q, J=6.9Hz,

2H, OCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2F$), 4.46 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.52 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 7.00 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.70 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 552 (MH^+)。

实施例27

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮硫酸氢盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_2CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_2F$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和10%乙醇系的H_2SO_4溶液代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1 N HCl醚化物溶液，来制备标题化合物。

产量: 95%

熔点90.5-91℃;

IR (纯净的) 3330 (NH), 1717 (C=O), 1162 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.37 (t, J=7.1Hz, 6H, NCH_2CH_3和OCH_2CH_3), 1.91-2.12 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$NCH_2CH_2CH_2F$), 2.55-2.67 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2F$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.14-3.28 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.52-3.63 (m, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.75-3.86 (m, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 4.25 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.38 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.51 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$NCH_2CH_2CH_2F$), 7.39 (s, 1H, H-2), 7.43 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.88 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.22 (br s, 1H, NH), 10.86 (br s, 1H, NH^+)。

实施例28

制备2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-

乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量：94%

熔点143-144℃(EtOAc/己烷)；

IR (纯净的) 3318 (NH)，1687 (C=O)，1170 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.20 (t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.49 (t，J=7.2Hz，3H，NCH_2CH_3)，1.71-1.88 (m，2H，$NCH_2CH_2CH_2F$)，1.99-2.23 (m，4H，$CH_2CH_2CH_2F$和$OCH_2CH_2CH_3$)，2.47 (t，J=7.2Hz，2H，$NCH_2CH_2CH_2F$)，2.54 (dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$)，2.87 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，3.10 (m，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.25 (t，J=6.3Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，4.43 (dt，J=47.1Hz，6.0Hz，2H，$NCH_2CH_2CH_2F$)，4.45 (t，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_3)，4.52 (dt，J=47.4Hz，6.0Hz，2H，$CH_2CH_2CH_2F$)，7.00 (s，1H，H-2)，7.14 (d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.82 (dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.88 (d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.74 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 566 (MH^+)。

实施例29

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_2CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_2F$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述，利用4-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺，来制备标题化合物。

产量: 86%

熔点164-165℃ (EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3526 (OH), 3322 (NH), 1694 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.49 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.06-2.23 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.54 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 2.61 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.12 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.57 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.45 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.53 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 7.00 (s, 1H, H-2), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.88 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.71 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 536 (MH^+)。

实施例30

制备2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-乙基-7-(3-氟丙基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_2CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_2F$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例15中的描述, 利用4-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯甲酰氨基)-1-乙基-3-(3-氟丙基)吡咯-5-羧酰胺代替4-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基)-3-乙基-1-甲基吡咯-5-羧酰胺, 来制备标题化合物。

产量: 82%

熔点162-163℃ (EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3526 (OH), 3325 (NH), 1685 (C=O), 1169 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2.00-2.23 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$ 和 $CH_2CH_2CH_2F$), 2.35 (br s, 1H, OH), 2.55 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH),

2.62 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 3.12 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.57 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.26 (t, J=6.6Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.46 (q, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_3), 4.53 (dt, J=47.1Hz, 5.7Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 7.00 (s, 1H, H-2), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3′), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4′), 8.89 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6′), 10.75 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 550 (MH^+)。

实施例31（删除）

实施例32（删除）

实施例33

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：99%

熔点123℃裂解;

IR（纯净的）3318（NH），1682（C=O），1169（SO_2）cm^{-1};

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.93（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.36（t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3），1.58-1.70（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.01-2.15（m，2H，$CH_2CH_2CH_2F$），2.58（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.81（br t，J=13.2Hz，2H，$2SO_2NCH_{ax}$），3.08-3.24（m，4H，NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$），3.49-3.67（m，2H，$2^{'}HNCH_{ax}$），3.81（br d，J=12.6Hz，2H，$2^{'}HNCH_{eq}$），3.99（s，3H，NCH_3），4.24（q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3），4.51（dt，J=46.8Hz，5.7Hz，2H，CH_2CH_2F），7.25（s，1H，H-2），7.42（d，J=9.0Hz，1H，H-3'），7.88（dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4'），7.99（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），10.92（br s，1H，NH'），11.83（br s，1H，NH）。

实施例34

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮硫酸(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和10%乙醇系的H_2SO_4溶液代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1N HCl醚系溶液，来制备标题化合物。

产量：90%

熔点82℃裂解;

IR (纯净的) 3314 (NH), 1717 (C=O), 1166 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.93-2.11 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.56-2.74 (m, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.15-3.30 (m, 4H, NCH_2CH_2 和 $2SO_2NCH_{eq}$), 3.53-3.65 (m, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.75-3.88 (m, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.51 (dt, J=47.4Hz, 5.6Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.27 (s, 1H, H-2), 7.44 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.30 (br s, 1H, NH^+)。

实施例35

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮磷酸(式(1)化合物,其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述,利用2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和10%乙醇系的H_3PO_4溶液代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1 N HCl醚系溶液,来制备标题化合物。

产量: 91%

熔点83℃裂解;

IR (纯净的) 3311 (NH), 1662 (C=O), 1166 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.57-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.84 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.41 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.50 (br s, 4H, NCH_2), 2.57 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.93 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3),

4.41 (dt, J=47.4Hz, 5.7Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.37 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.72 (br s, 1H, NH)。

实施例36

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮甲烷磺酸(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和10%CH_3SO_3H/CH_2Cl_2溶液代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1 N HCl醚系溶液，来制备标题化合物。

产量: 90%

熔点74℃裂解;

IR (纯净的) 3321 (NH), 1683 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.93-2.11 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.33 (s, 3H, CH_3SO_3), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.65 (br t, J=11.4Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.15-3.30 (m, 4H, NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$), 3.59 (br d, J=12.9Hz, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.81 (br d, J=12.9Hz, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.51 (dt, J=47.4Hz, 5.7Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.26 (s, 1H, H-2), 7.43 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 9.34 (br s, 1H, NH^+)。

实施例37

制备2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合

物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：90%

熔点154-154.5℃(EtOAc/Et_2O/己烷)；

IR（纯净的）3337 (NH)，1684 (C=O)，1168 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$)，1.67-1.87 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$CH_2CH_2CH_3$)，2.03-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2)，2.54 (dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$)，2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.11 (br dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$)，4.08 (s, 3H, NCH_3)，4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F)，6.89 (s, 1H, H-2)，7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4')，8.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6')，10.66 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

实施例38

制备2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来

制备标题化合物。

产量: 88%

熔点105℃裂解;

IR (纯净的)3318 (NH), 1685 (C=O), 1168 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.58-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.70-1.80 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.00-2.17 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2F$), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.81 (br t, J=10.8Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.10-3.24 (m, 4H, NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$), 3.56 (br d, J=12.0Hz, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.80 (br d, J=12.0Hz, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.14 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.51 (dt, J=47.1Hz, 5.7Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.24 (s, 1H, H-2), 7.43 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.87 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.85 (br s, 1H, NH^+), 11.75 (br s, 1H, NH)。

实施例39

制备2-(2-乙氧基-5-(4-((R)-3-氟-2-甲丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-((R)-3-氟-2-甲丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述, 利用1-((R)-3-氟-2-甲丙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪, 来制备标题化合物。

产量: 90%

熔点212.5-213℃ ($CHCl_3/Et_2O$);

$[\alpha]_D^{16}$=-5.2° (c=2.0, $CHCl_3$);

IR (纯净的) 3332 (NH), 1676 (C=O), 1169 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H, $CHCH_3$), 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.79(m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.82-2.03 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.16 (ddd, J=12.6Hz, 6.6Hz, 1.8Hz, 1H, NCH_2CH), 2.33 (dd, J=12.6Hz, 8.4Hz,

1H, NCH_2CH), 2.45-2.58 (m, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.07-3.10 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.27 (ddd, J=47.4Hz, 5.4Hz, 2.7Hz, 2H, $CHCH_2F$), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.1Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.1Hz, 1H, H-6'), 10.63 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

实施例40

制备2-(2-乙氧基-5-(4-((S)-3-氟-2-甲丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-((S)-3-氟-2-甲丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-((S)-3-氟-2-甲丙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 90%

熔点212.5-213℃ ($CHCl_3/Et_2O$);

$[\alpha]_D^{16}=+5.2°$ (c=2.0, $CHCl_3$);

IR (纯净的) 3332 (NH), 1676 (C=O), 1169 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H, $CHCH_3$), 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.82-2.03 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.16 (ddd, J=12.6Hz, 6.6Hz, 1.8Hz, 1H, NCH_2CH), 2.33 (dd, J=12.6Hz, 8.4Hz, 1H, NCH_2CH), 2.45-2.58 (m, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.07-3.10 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.27 (ddd, J=47.4Hz, 5.4Hz, 2.7Hz, 2H, $CHCH_2F$), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.1Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.1Hz, 1H, H-6'), 10.63 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

实施例41

制备2-(5-(4-(1,3-二氟异丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-乙氧苯

基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(1,3-二氟异丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(1,3-二氟异丙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：75%

熔点218.5-219℃($CHCl_3$/EtOAc/己烷)；

IR (纯净的) 3338 (NH)，1676 (C=O)，1170 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.64 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，1.67-1.80 (m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.71 (t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.82 (dd，J=5.1Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$)，2.87-3.06 (m，1H，NCH)，3.10 (br dd，J=5.1Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.08 (s，3H，NCH_3)，4.36 (q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3)，4.56 (dd，J=48.0Hz，5.1Hz，4H，$2CHCH_2F$)，6.89 (s，1H，H-2)，7.13 (d，J=9.0Hz，1H，H-3')，7.80 (dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.86 (d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.62 (br s，1H，NH)；MS (FAB) m/z 538 (MH^+)。

实施例42

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(4-氟丁基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(4-氟丁基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(4-氟丁基)哌嗪三氟乙酸代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：53%

熔点188-189℃(EtOAc/$CHCl_3$/己烷)；

IR (纯净的) 3326 (NH)，1678 (C=O)，1167 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.50-1.70 (m，4H，$CH_2CH_2CH_2CH_2F$)，1.64 (t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3)，

1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.37 (dd, J=7.5Hz, 7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.53 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.40 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.63 (br s, 1H, NH); MS (EI) m/z 533 (M^+)。

实施例43

制备2-(5-(4-(4-氟丁基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(4-氟丁基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(4-氟丁基)哌嗪三氟乙酸代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 74%

熔点162-163℃ (EtOAc/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3335 (NH), 1683 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.50-1.94 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2CH_2F$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.09 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.40 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.56 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.12 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz , 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.40 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.69 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 548

(MH$^+$)。

实施例44

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 80%

熔点243-243.5℃(EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3337 (NH), 1676 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.77 (dd, J=5.1Hz, 5.4Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.96 (q, J=9.6Hz, 2H, CH_2CF_3), 3.13 (dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.64 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 542 (MH$^+$)。

实施例45

制备2-(2-正-丙氧基-5-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 72%

熔点189.5-190℃ (EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3315 (NH), 1681 (C=O), 1172 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.77 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.96 (q, J=9.3Hz, 3H, CH_2CF_3), 3.13 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 556 (MH^+)。

实施例46

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述, 利用1-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪, 来制备标题化合物。

产量: 87%

熔点219-220℃ (EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3339 (NH), 1684 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.14-2.30 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.56 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.60 (t, J=7.5Hz, 2H, $NCH_2CH_2CF_3$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'),

8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.63 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 556 (MH^+)。

实施例47

制备2-(2-正-丙氧基-5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 81%

熔点177-178℃ ($EtOAc/Et_2O$);

IR (纯净的) 3339 (NH), 1676 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.14-2.30 (m, 2H, $CH_2CH_2CF_3$), 2.56 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.60 (t, J=7.5Hz, 2H, $NCH_2CH_2CF_3$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.66 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 570 (MH^+)。

实施例48

制备2-(5-(4-(2-氯乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-氯乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(2-氯乙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：87%

熔点226℃裂解($CHCl_3/Et_2O$)；

IR（纯净的）3335 (NH)，1678 (C=O)，1172 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，2.62 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$)，2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，2.72 (t, J=6.6Hz, 2H, NCH_2CH_2Cl)，3.12 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$)，3.51 (t, J=6.6Hz, 2H, CH_2CH_2Cl)，4.08 (s, 3H, NCH_3)，4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3)，6.89 (s, 1H, H-2)，7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4')，8.86 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6')，10.63 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 522 (M^+)。

实施例49

制备2-(5-(4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(3-氯丙基)哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：94%

熔点203℃裂解($CHCl_3/Et_2O$)；

IR（纯净的）3333 (NH)，1679 (C=O)，1171 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.67-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.83-1.91 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2Cl$)，2.49 (t, J=6.9Hz, 2H, NCH_2CH_2)，2.54 (dd, J=4.8Hz, 4.2Hz, 4H, $2NCH_2$)，2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.10 (br dd, J=4.8Hz, 4.2Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$)，3.52 (t,

J=6.6Hz, 2H, CH_2CH_2Cl), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.89(s, 1H, H-2), 7.13(d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.63 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 536 (M^+)。

实施例50

制备2-(5-(4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(5-(4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 99%

熔点135℃裂解;

IR (纯净的) 3338 (NH), 1682 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.10-2.19 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2Cl$), 2.58 (t, J=7.2Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.80 (br t, J=11.4Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.10-3.24 (m, 4H, NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$), 3.54-3.59 (m, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.71 (t, J=6.3Hz, 2H, CH_2CH_2Cl), 3.77-3.82 (m, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.25 (s, 1H, H-2), 7.42 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.88 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 7.99 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.83 (br s, 1H, NH^+)。

实施例51

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合

物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(2-羟乙基)哌嗪代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：99%

熔点175℃裂解(EtOAc/己烷)；

IR（纯净的）3429，3323（NH和OH），1675（C=O），1167（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.00（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.64（t，J=7.2Hz，3H，OCH_2CH_3），1.68-1.80（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.36（br s，1H，OH），2.55（t，J=5.4Hz，2H，NCH_2CH_2），2.61（dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2NCH_2$），2.71（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.12（br dd，5.1Hz，4.8Hz，4H，$2SO_2NCH_2$），3.58（br t，J=5.4Hz，2H，CH_2CH_2OH），4.08（s，3H，NCH_3），4.39（q，J=7.2Hz，2H，OCH_2CH_3），6.89（s，1H，H-2），7.14（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.81（dd，J=8.7Hz，2.7Hz，1H，H-4'），8.86（d，J=2.7Hz，1H，H-6'），10.64（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 504（MH^+）。

实施例52

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：99%

熔点96℃裂解；

IR（纯净的）3327（NH和OH），1679（C=O），1166（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.93（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.36（t，J=7.2Hz，3H，OCH_2CH_3），1.58-1.74（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.59（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.91（br t，J=11.7Hz，2H，$2SO_2NCH_{ax}$），3.10-3.27（m，4H，NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$），3.58（br d，J=11.7Hz，2H，2^1HNCH_{ax}），3.68-3.82（m，4H，CH_2CH_2OH和2^1HNCH_{eq}），4.00（s，3H，NCH_3），4.10（br s，1H，OH），4.23（q，J=7.2Hz，2H，OCH_2CH_3），7.26（s，1H，H-2），7.42（d，J=9.0Hz，1H，H-3'），7.88（dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4'），8.00（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），10.60（br s，1H，NH^1），11.95（br s，1H，NH）。

实施例53

制备2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：98%

熔点228℃裂解(EtOAc/己烷)；

IR（纯净的）3539，3338（NH和OH），1677（C=O），1167（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.00（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.19(t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.67-1.80（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），1.98-2.10（m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），2.34(br s，1H，OH），2.55（t，J=5.4Hz，2H，NCH_2CH_2），2.61（dd，J=5.1Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$），2.71（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.12（br dd，5.1Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$），3.57

(br s, 2H, CH_2CH_2OH), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.88 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.67 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 518 (MH^+)。

实施例54

制备2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 99%

熔点66.5℃裂解;

IR (纯净的) 3332 (NH和OH), 1676 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.56-1.80 (m, 4H, $2CH_2CH_2CH_3$), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.91 (br t, J=11.7Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.12-3.27 (m, 4H, NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$), 3.58 (br d, J=11.7Hz, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.68-3.85 (m, 4H, CH_2CH_2OH和2^+HNCH_{eq}), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 4.15 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.66 (br s, 1H, OH), 7.28 (s, 1H, H-2), 7.44 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.85 (br s, 1H, NH^+), 12.01 (br s, 1H, NH)。

实施例55

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合

物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(3-羟丙基)哌嗪代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：99%

熔点180.5℃裂解(EtOAc/己烷)；

IR（纯净的）3460，3331（NH和OH），1677（C=O），1168（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.00（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.65（t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3），1.67-1.80（m，4H，$CH_2CH_2CH_2OH$和$CH_2CH_2CH_3$），2.58-2.65（m，6H，NCH_2CH_2和$2NCH_2$），2.71（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.09（br s，4H，$2SO_2NCH_2$），3.71（t，J=5.4Hz，2H，CH_2CH_2OH），4.08（s，3H，NCH_3），4.26（br s，1H，OH），4.37（q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3），6.88（s，1H，H-2），7.13（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.77（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4'），8.86（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），10.65（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 518（MH^+）。

实施例56

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐（式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：98%

熔点81℃裂解；

IR（纯净的）3333（NH和OH），1684（C=O），1163（SO_2）cm^{-1}；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.76 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.78-1.90 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2OH$), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.84 (br t, J=11.7Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.04-3.20 (m, 4H, NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$), 3.42 (t, J=6.3Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 3.52 (br d, J=11.7Hz, 2H, 2^1HNCH_{ax}), 3.80 (br d, J=11.7Hz, 2H, 2^1HNCH_{eq}), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 4.21 (br s, 1H, OH), 4.23 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.27 (s, 1H, H-2), 7.43 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.87 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.05 (br s, 1H, NH^1), 11.95 (br s, 1H, NH)。

实施例57

制备2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=$CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 94%

熔点162.5℃裂解(EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3484, 3302 (NH和OH), 1669 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.64-1.80 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2OH$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.11 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.58-2.64 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.08 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.71 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.08 (s, 3H, NCH_3),

4.26 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.28 (br s, 1H, OH), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.77 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.69 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 532 (MH^+)。

实施例58

制备2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 99%

熔点62.5℃裂解;

IR (纯净的) 3347, 3321 (NH和OH), 1689 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.57-1.87 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2OH$ 和 $2CH_2CH_2CH_3$), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.89 (br t, J=11.7Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.01-3.19 (m, 4H, NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$), 3.44 (t, J=6.0Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 3.52 (br d, J=11.7Hz, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.79 (br d, J=11.7Hz, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 4.15 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.71 (br s, 1H, OH), 7.29 (s, 1H, H-2), 7.44 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.13 (br s, 1H, NH^+), 12.05 (br s, 1H, NH)。

实施例59

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(4-羟丁基)哌嗪代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 72%

熔点196.5℃裂解(EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3332 (NH和OH), 1676 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.60-1.79 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 2.41 (br s, 2H, NCH_2CH_2), 2.60 (br t, J=4.8Hz, 4H, 2 NCH_2), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.13 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.49 (br s, 2H, CH_2CH_2OH), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.78 (br s, 1H, OH), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.77 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.66 (br s, 1H, NH); MS (EI) m/z 532 (MH^+)。

实施例60

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(3-羟丁基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 98%

熔点62℃裂解;

IR (纯净的) 3334 (NH和OH), 1680 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.37-1.52 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.58-1.80 (m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.84 (br t, J=11.7Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.00-3.18 (m, 4H, NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$), 3.39 (t, J=6.3Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 3.48 (br d, J=11.7Hz, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.79 (br d, J=11.7Hz, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.26 (s, 1H, H-2), 7.42 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.84 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.02 (br s, 1H, NH^+), 11.84 (br s, 1H, NH)。

实施例61

制备2-(5-(4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述, 利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(4-羟丁基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪,来制备标题化合物。

产量: 61%

熔点119℃裂解(EtOAc/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3469, 3300 (NH和OH), 1670 (C=O), 1169 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.60-1.79 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.11 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.41 (br s, 2H, NCH_2CH_2),

2.61 (br t, J=4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.13 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.49 (br s, 2H, CH_2CH_2OH), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.83 (br s, 1H, OH), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.77 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.69 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 546 (MH^+)。

实施例62

制备2-(5-(4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮盐酸盐(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基)

按照在实施例2中的描述，利用2-(5-(4-(4-羟丁基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 98%

熔点58℃裂解;

IR (纯净的) 3333 (NH和OH), 1679 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.36-1.45 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.56-1.80 (m, 6H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$和$2CH_2CH_2CH_3$), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.89 (br t, J=11.7Hz, 2H, $2SO_2NCH_{ax}$), 3.00-3.18 (m, 4H, NCH_2CH_2和$2SO_2NCH_{eq}$), 3.39 (t, J=6.3Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 3.51 (br d, J=11.4Hz, 2H, 2^+HNCH_{ax}), 3.80 (br d, J=11.4Hz, 2H, 2^+HNCH_{eq}), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 4.15 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.80 (br s, 1H, OH), 7.29 (s, 1H, H-2), 7.44 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.89 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.14 (br s, 1H, NH^+), 12.12 (br s, 1H, NH)。

实施例63

制备2-(2-(2-氟乙氧基)-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2F$，NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-(2-氟乙氧基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替5-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 95%

熔点165.5-166℃ (EtOAc/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3357 (NH), 1678 (C=O), 1169 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.69-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.63-2.76 (m, 6H, NCH_2CH_2F和$2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.14 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.40-4.59 (m, 4H, OCH_2CH_2F和NCH_2CH_2F), 4.82-5.01 (m, 2H, OCH_2CH_2F), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.82 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.40 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 524 (MH^+)。

实施例64

制备2-(2-(2-氟乙氧基)-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2F$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-(2-乙氧基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基

-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：95%

熔点179-180℃(EtOAc/Et_2O/己烷)；

IR（纯净的）3358（NH），1678（C=O），1171（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.99（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.65-1.89（m，4H，$CH_2CH_2CH_2F$和$CH_2CH_2CH_3$），2.48（t，J=7.2Hz，2H，NCH_2CH_2），2.52-2.58（m，4H，$2NCH_2$），2.71（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.06-3.15（m，4H，$2SO_2NCH_2$），4.08（s，3H，NCH_3），4.44（dt，J=46.8Hz，6.0Hz，2H，NCH_2CH_2F），4.45-4.56（m，2H，OCH_2CH_2F），4.81-5.00（m，2H，OCH_2CH_2F），6.89（s，1H，H-2），7.15（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.83（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4'），8.81（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），10.39（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 538（MH^+）。

实施例65

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)高哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-氟乙基)高哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(2-氟乙基)高哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：92%

熔点118-118.5℃(EtOAc/Et_2O)；

IR（纯净的）3322（NH），1693（C=O），1147（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.97（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.63（t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3），1.67-1.77（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），1.79-1.97（m，2H，$NCH_2CH_2CH_2N$），2.71（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.80-2.95（m，6H，NCH_2CH_2F和$2NCH_2$），3.42-3.49（m，4H，$2SO_2NCH_2$），4.08（s，3H，NCH_3），4.35（q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3），4.49（dt，J=47.1Hz，5.4Hz，2H，NCH_2CH_2F），6.89（s，1H，H-2），7.10（d，

J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.85 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.89 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.64 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH^+)。

实施例66

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)高哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)高哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(3-氟丙基)高哌嗪盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 74%

熔点107-108℃ (EtOAc/Et_2O);

IR (纯净的) 3322 (NH), 1686 (C=O), 1148 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.63 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.72-1.79 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$ 和 $CH_2CH_2CH_3$), 1.83-1.87 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2N$), 2.61 (t, J=6.9Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.68-2.75 (m, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.43 (br dd, J=5.7Hz, 5.4Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.46 (dt, J=47.1Hz, 5.7Hz, 2H, CH_2CH_2F), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.10 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.84 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.89 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.65 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

实施例67

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-(2-氟乙氧基)乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-(2-氟乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(2-(2-氟乙氧基)乙基)哌啶三氟乙酸代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 92%

熔点167.5-169℃ (MeOH/H_2O);

IR (纯净的) 3325 (NH), 1679 (C=O), 1169 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.59-2.63 (m, 6H, NCH_2CH_2F 和 $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.09-3.13 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.57-3.72 (m, 4H, $2OCH_2CH_2$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.42-4.60 (m, 2H, OCH_2CH_2F), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.4Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.4Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.62 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 550 (MH^+)。

实施例68

制备2-(5-(4-(叔丁基氨基羰甲基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-(叔丁基氨基羰甲基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述, 利用1-(4-(叔丁基氨基羰甲基)哌嗪三氟乙酸代替1-甲基哌嗪, 来制备标题化合物。

产量: 69%

熔点192.5-193℃ (EtOAc/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3320 (NH), 1678 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.29 (s, 9H, $3CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.64-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.61 (br dd, J=5.4Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.90 (s, 2H, CH_2CO), 3.14 (br dd, J=5.4Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.61 (br s, 1H, CONH), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.83 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.61 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 573

(MH^+)。

实施例69

制备2-(5-(4-(叔丁基氨基羰甲基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(叔丁基氨基羰甲基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(叔丁基氨基羰甲基)哌嗪三氟乙酸代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：68%

熔点164.5-165.5℃(EtOAc/Et_2O/己烷)；

IR(纯净的)3330，3303(NH)，1684(C=O)，1169(SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR($CDCl_3$/TMS)δ 1.00(t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.19(t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.29(s，9H，$3CH_3$)，1.68-1.78(m，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.98-2.08(m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，2.58-2.63(m，4H，$2NCH_2$)，2.71(t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，2.91(s，2H，CH_2CO)，3.12-3.17(m，4H，$2SO_2NCH_2$)，4.09(s，3H，NCH_3)，4.25(t，J=6.6Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，6.63(br s，1H，CONH)，6.90(s，1H，H-2)，7.16(d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.83(dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.88(d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.64(br s，1H，NH)；MS(FAB)m/z 587(MH^+)。

实施例70

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(4-氟苯基)哌嗪代替1-甲基哌

嗪，来制备标题化合物。

产量：95%

熔点226-227℃ ($CHCl_3/Et_2O$)；

IR（纯净的）3337 (NH)，1678 (C=O)，1169 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.15-3.26(m, 8H, $4NCH_2$)，4.08 (s, 3H, NCH_3)，4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3)，6.80-6.84 (m, 2H, ArH-2和6)，6.89 (s, 1H, H-2)，6.91-6.97 (m, 2H, ArH-3和5)，7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.84 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4')，8.90 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6')，10.63 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 554 (MH^+)。

实施例71

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-≠啶基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(2-吡啶基)哌嗪代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：99%

熔点203-204℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷)；

IR（纯净的）3334 (NH)，1673 (C=O)，1169 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.01 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.62 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.19 (dd, J=5.4Hz, 5.1Hz, 4H, $2NCH_2$)，3.66 (dd, J=5.4Hz, 5.1Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$)，4.08 (s, 3H, NCH_3)，4.34 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3)，6.58 (d, J=8.7Hz, 1H, PyrH-3)，6.60-6.64 (m, 1H, PyrH-5)，6.89 (s, 1H, H-2)，7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.45 (ddd, J=8.7Hz, 7.2Hz, 2.1Hz, 1H, PyrH-4)，7.82

(dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.12-8.15 (m, 1H, PyrH-6), 8.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.62 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 537 (MH^+)。

实施例72

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-嘧啶基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-嘧啶基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用1-(2-嘧啶基)哌嗪二盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 94%

熔点200-201℃ ($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3329 (NH), 1679 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.01 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.62 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.14 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 3.96 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.34 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.48 (d, J=4.8Hz, 1H, PyrH-5), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.25 (d, J=4.8Hz, 2H, PyrH-4和H-6), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.61 (brs, 1H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH^+)。

实施例73

制备5,6-二甲基-2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯

并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：84%

熔点232℃裂解($CHCl_3/Et_2O$/己烷)；

IR（纯净的）3340（NH），1672（C=O），1172（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.94（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.63（t，J=7.2Hz，3H，OCH_2CH_3），1.64-1.73（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.28（s，3H，NCH_3），2.31（s，3H，CH_3），2.51（br dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$），2.68（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.12（br dd，J=4.8Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$），4.04（s，3H，NCH_3），4.35（q，J=7.2Hz，2H，OCH_2CH_3），7.11（d，J=9.0Hz，1H，H-3'），7.80（dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4'），8.88（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），10.59（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 488（MH^+）。

实施例74

制备5,6-二甲基-2-(5-(4-甲基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：82%

熔点199.5-200℃($CHCl_3/Et_2O$/己烷)；

IR（纯净的）3311(NH)，1677（C=O），1175（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.94（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.18(t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.61-1.73（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），1.98-2.09（m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），2.26(s，3H，NCH_3），2.31（s，3H，CH_3），2.49（dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2NCH_2$），2.68（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.11（br dd，J=5.1Hz，4.8Hz，4H，$2SO_2NCH_2$），4.04（s，3H，NCH_3），

4.23 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.89 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.61 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 502 (MH^+)。

实施例75

制备5,6-二甲基-2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 80%

熔点194.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3340 (NH), 1669 (C=O), 1169 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.94 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.65-1.74 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.62-2.76 (m, 8H, NCH_2CH_2F, 2NCH, 和$CH_2CH_2CH_3$), 3.14 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.04 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.50 (dt, J=47.4Hz, 4.5Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.12 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.59 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH^+)。

实施例76

制备5,6-二甲基-2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：69%

熔点191-192℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷)；

IR（纯净的）3308 (NH)，1681 (C=O)，1174 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.94 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$)，1.61-1.73 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.98-2.09 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，2.31 (s, 3H, CH_3)，2.62-2.75 (m, 8H, NCH_2CH_2F, $2NCH_2$和$CH_2CH_2CH_3$)，3.11-3.15 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$)，4.04(s, 3H, NCH_3)，4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，4.49 (ddd, J=47.4Hz, 4.8Hz, 4.5Hz, 2H, NCH_2CH_2F)，7.12(d, J=9.0Hz, 1H, H-3')，7.80 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4')，8.89 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6')，10.61 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

实施例77

制备5,6-二甲基-2-(2-(2-乙氧基-4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：72%

熔点214.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷)；

IR（纯净的）3340 (NH)，1676 (C=O)，1171 (SO_2) cm^{-1}；

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.94 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.87 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$ 和 $CH_2CH_2CH_3$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.43-2.62 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.68 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.04 (s, 3H, NCH_3), 4.35 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.44 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.59 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+)。

实施例78

制备5,6-二甲基-2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=R^2=CH_3，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-1,3-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 86%

熔点156-157℃ ($CHCl_3$/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3312 (NH), 1679 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.94 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.61-1.89 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和 $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H $2NCH_2$), 2.68 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.04 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.88

(d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.61 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 548 (MH^+)。

实施例79

制备5,6-二甲基-2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 77%

熔点130-130.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3555, 3323 (NH和OH), 1663 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.95 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.71 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.55 (t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.61 (dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.68 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.13 (br dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.57 (br t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.04 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81(dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.88 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.58 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 518 (MH^+)。

实施例80

制备5,6-二甲基-2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7

为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：81%

熔点202-202.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷)；

IR (纯净的) 3402, 3313 (NH和OH), 1662 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.95 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.60-1.73 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.09 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.31(s, 3H, CH_3), 2.56 (t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.63 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.68 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.14 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.58 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.04 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4')，8.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6')，10.62 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 532 (MH^+)。

实施例81

制备5,6-二甲基-2-(2-乙氧基-5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：80%

熔点209-209.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3346, 3320 (NH和OH), 1680 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.95 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.61-1.79 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2OH$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.65-2.83 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.68 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.22 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.73 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.04 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.76 (dd, J=8.7Hz, 2.1Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.1Hz, 1H, H-6'), 10.61 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 532 (MH^+)。

实施例82

制备5,6-二甲基-2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=R^2=CH_3$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5,6-二甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 54%

熔点182-183℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3490, 3310 (NH和OH), 1672 (C=O), 1172 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.95 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.61-1.76 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2OH$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.62-2.67 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.69 (t, J=7.2Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.07-3.13 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.71 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.04 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$),

7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.77 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.65 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 546 (MH^+)。

实施例83

制备6-氯-2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=Cl$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-5-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 97%

熔点115-116℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3326 (NH), 1680 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.28 (s, 3H, NCH_3), 2.49-2.52 (m, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11-3.13 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.72 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 508 (MH^+)。

实施例84

制备6-氯-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=Cl$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替

2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：97%

熔点194-194.5℃(EtOAc/$CHCl_3$/己烷)；

IR（纯净的）3306 (NH)，1686 (C=O)，1175 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$)，1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.99-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，2.27 (s, 3H, NCH_3)，2.49 (dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$)，2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.11 (br dd, J=5.1Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$)，4.07 (s, 3H, NCH_3)，4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4')，8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6')，10.74 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 522 (MH^+)。

实施例85

制备6-氯-2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=Cl，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：96%

熔点222-223℃(EtOAc/$CHCl_3$/己烷)；

IR（纯净的）3330 (NH)，1674 (C=O)，1168 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，2.62-2.75 (m, 6H, NCH_2CH_2F 和 $2NCH_2$)，2.72 (t, J=7.5Hz, 2H,

$CH_2CH_2CH_3$), 3.11-3.14 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.50 (td, J=47.4Hz, 4.5Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.70 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 540 (MH^+)。

实施例86

制备6-氯-2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Cl$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 97%

熔点184-184.5℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3313 (NH), 1687 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.62-2.75 (m, 8H, NCH_2CH_2F, $2NCH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 3.10-3.15 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.49 (ddd, J=47.7Hz, 5.1Hz, 4.5Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.74 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 554 (MH^+)。

实施例87

制备6-氯-2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式

(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=Cl$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 94%

熔点181-182℃ ($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3336 (NH), 1681 (C=O), 1170 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.73-1.84 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$ 和 $CH_2CH_2CH_3$), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=5.4Hz, 4.2Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (br dd, J=5.4Hz, 4.2Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=47.4Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.71 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 554 (MH^+)。

实施例88

制备6-氯-2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=Cl$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 79%

熔点179-180℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3315 (NH), 1690 (C=O), 1172 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.89 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.75 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 568 (MH^+)。

实施例89

制备6-氯-2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=Cl, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述, 利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪,来制备标题化合物。

产量: 96%

熔点201-201.5℃ ($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3553, 3327 (NH和OH), 1677 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.57(t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.64 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72

(t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.14 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.59 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.71 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH^+)。

实施例90

制备6-氯-2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Cl$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 94%

熔点194-195℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3452, 3318 (NH和OH), 1687 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.11 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.32 (br s, 1H, OH), 2.55 (dd, J=5.4Hz, 5.1Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.61 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.12 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.57-3.58 (m, 2H, CH_2CH_2OH), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.26 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.83 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.75 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 552 (MH^+)。

实施例91

制备6-氯-2-(2-乙氧基-5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=Cl，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：98%

熔点189-189.5℃ ($CHCl_3$/己烷)；

IR (纯净的) 3331 (NH和OH)，1686 (C=O)，1168 (SO_2) cm^{-1}；

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.67-1.79(m, 4H, $CH_2CH_2CH_2OH$ 和 $CH_2CH_2CH_3$)，2.64 (br s, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$)，2.72(t, J=7.2Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.10 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$)，3.72 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH)，4.08 (s, 3H, NCH_3)，4.38 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3)，7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.79 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4')，8.85 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6')，10.73 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 552 (MH^+)。

实施例92

制备6-氯-2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=Cl，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-氯-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标

题化合物。

产量: 89%

熔点192-193℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3419, 3313 (NH和OH), 1688 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.64-1.79 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2OH$和$CH_2CH_2CH_3$), 2.00-2.11 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.59-2.62 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.04-3.12 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.71 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.27 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.77 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 566 (MH^+)。

实施例93

制备6-溴-2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述, 利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, 来制备标题化合物。

产量: 87%

熔点202.5-203℃裂解(EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3334 (NH), 1679 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.68-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.27 (s, 3H, NCH_3), 2.50 (dd, J=4.8Hz, 4.2Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.09-3.13 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.10 (s, 3H, NCH_3),

4.36 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.13 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.71 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 552, 554 (MH^+)。

实施例94

制备6-溴-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 92%

熔点260℃裂解($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3300 (NH), 1683 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.66-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.10(m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.28(s, 3H, NCH_3), 2.51 (br s, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.12 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.73 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 566, 568 (MH^+)。

实施例95

制备6-溴-2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯

基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 88%

熔点208℃裂解(EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3328 (NH), 1678 (C=O), 1168 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.69-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.64 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.62-2.77 (m, 4H, NCH_2CH_2F 和 $CH_2CH_2CH_3$), 3.12 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.49 (dt, J=47.7Hz, 4.8Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.72 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 584, 586 (MH^+)。

实施例96

制备6-溴-2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=Br, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=$CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 84%

熔点195.5℃裂解($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3310 (NH), 1685 (C=O), 1173 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19

(t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.66-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.00-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.65 (br s, 4H, $2NCH_2$), 2.70-2.76 (m, 2H, NCH_2CH_2F), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.13 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.10(s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.50 (dt, J=48.0Hz, 6.0Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.73 (br s,1H, NH); MS (FAB) m/z 598, 600 (MH^+)。

实施例97

制备6-溴-2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 85%

熔点198℃裂解(EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3324 (NH), 1678 (C=O), 1169 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.66-1.88 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$ 和 $CH_2CH_2CH_3$), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.13(d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.71 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z

598, 600 (MH^+)。

实施例98

制备6-溴-2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 88%

熔点187℃裂解($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3314 (NH), 1687 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.66-1.90 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.11 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.45-2.65 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.44 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.73 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 612, 614 (MH^+)。

实施例99

制备6-溴-2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和

1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪,来制备标题化合物。

产量: 90%

熔点203.5-205℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3565, 3327 (NH和OH), 1677 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.55 (t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.60 (dd, J=4.8Hz, 4.2Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.12 (br dd, J=4.8Hz, 4.2Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.58 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.72 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 582, 584 (MH^+)。

实施例100

制备6-溴-2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物,其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=Br$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述,利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪,来制备标题化合物。

产量: 87%

熔点198.5℃裂解($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3453, 3312 (NH和OH), 1687 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.66-1.77(m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.01-2.11 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.57 (t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.63 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.13 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.58 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.26 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.83 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.74 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 596, 598 (MH^+)。

实施例101

制备6-溴-2-(2-乙氧基-5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=Br，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 90%

熔点197.5℃裂解(EtOAc/Et_2O/己烷);

IR (纯净的) 3325 (NH和OH), 1678 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.57-1.79 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2OH$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.65 (t, J=7.2Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.51-2.67 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.08 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.71 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.38 (q, J=7.2Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.13 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.78 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.84 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.73 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z

596, 598 (MH^+)。

实施例102

制备6-溴-2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=Br$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用6-溴-2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 90%

熔点192℃裂解($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3423, 3313 (NH和OH), 1684 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.66-1.78(m, 4H, $CH_2CH_2CH_2OH$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.09 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.55-2.70 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.72 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (br s, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.71(t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.10 (s, 3H, NCH_3), 4.26 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.76 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 610, 612 (MH^+)。

实施例103

制备2-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-2-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=I$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-6-碘

-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：97%

熔点197.5-198℃(EtOAc/Et_2O)；

IR（纯净的）3325 (NH)，1679 (C=O)，1172 (SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3)，1.65-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，2.28 (s, 3H, NCH_3)，2.48-2.53 (m, 4H, $2NCH_2$)，2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，3.07-3.15 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$)，4.11 (s, 3H, NCH_3)，4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3)，7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4')，8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6')，10.67 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 600 (MH^+)。

实施例104

制备6-碘-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=I，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-甲基哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：99%

熔点188-188.5℃(EtOAc/$CHCl_3$/己烷)；

IR（纯净的）3300 (NH)，1680 (C=O)，1173 (SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$)，1.65-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，1.98-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$)，2.27(s, 3H, NCH_3)，2.49 (dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2NCH_2$)，2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$)，

3.11 (br dd, J=5.1Hz, 4.8Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.70 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 614 (MH^+)。

实施例105

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=I$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 96%

熔点182.5-183℃ ($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3328 (NH), 1676 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.65-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.63-2.76 (m, 8H, NCH_2CH_2F, $CH_2CH_2CH_3$和$2NCH_2$), 3.11-3.16 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.50 (dt, J=47.7Hz, 4.5Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.66 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 632 (MH^+)。

实施例106

制备2-(5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=I$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：96%

熔点209.5-210℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷)；

IR (纯净的) 3304 (NH), 1686 (C=O), 1172 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.65-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.62-2.75 (m, 8H, NCH_2CH_2F, $CH_2CH_2CH_3$和$2NCH_2$), 3.10-3.15 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.49 (ddd, J=47.7Hz, 5.1Hz, 4.5Hz, 2H, NCH_2CH_2F), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3')，7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4')，8.87 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6')，10.70 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 646 (MH^+)。

实施例107

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=I$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：86%

熔点202.5-203℃ ($CHCl_3$/己烷)；

IR (纯净的) 3324 (NH), 1679 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1}；

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.66-1.88 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$ 和 $CH_2CH_2CH_3$), 2.50 (t, J=7.5Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54-2.58 (m, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.08-3.14 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.44 (dt, J=47.4Hz, 5.7Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.84 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.68 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 646 (MH^+)。

实施例108

制备2-(5-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=I，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-氟丙基)哌嗪盐酸盐代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 89%

熔点204-204.5℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3310 (NH), 1685 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.65-1.89 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2F$ 和 $CH_2CH_2CH_3$), 1.98-2.10 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (dd, J=5.4Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (br dd, J=5.4Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.43 (dt, J=47.1Hz, 6.0Hz, 2H, CH_2CH_2F), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.87 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'),

10.70 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 660 (MH^+)。

实施例109

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=I，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 99%

熔点194-195℃ ($CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3442, 3323 (NH和OH), 1677 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.66-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.56 (t, J=5.4Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.62 (dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.12 (br dd, J=4.8Hz, 4.5Hz, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.58 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.68 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 630 (MH^+)。

实施例110

制备2-(5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=I，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯

基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(2-羟乙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：97%

熔点183-184℃(EtOAc/$CHCl_3$/己烷)；

IR（纯净的）3305（NH和OH），1686（C=O），1172（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.97（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.19（t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.66-1.78（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），1.99-2.11（m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），2.31（br s，1H，OH），2.55（t，J=5.4Hz，2H，NCH_2CH_2），2.61（dd，J=5.4Hz，4.5Hz，4H，$2NCH_2$），2.71（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.12（br dd，J=5.4Hz，4.5Hz，4H，$2SO_2NCH_2$），3.57（br t，J=5.4Hz，2H，CH_2CH_2OH），4.11（s，3H，NCH_3），4.26（t，J=6.6Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），7.15（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.83（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4'），8.87（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），10.71（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 644（MH^+）。

实施例111

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=I，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：96%

熔点120-121℃($CHCl_3$/己烷)；

IR（纯净的）3341（NH和OH），1678（C=O），1172（SO_2）cm^{-1}；

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.53-1.64 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2OH$), 1.63-1.76 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.65 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.62-2.74 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.2Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.07-3.15 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.71 (t, J=5.1Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.38 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.68 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 644 (MH^+)。

实施例112

制备2-(5-(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=I，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-6-碘-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(3-羟丙基)哌嗪代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 89%

熔点206-206.5℃ (EtOAc/$CHCl_3$/己烷);

IR (纯净的) 3423, 3310 (NH和OH), 1683 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.62-1.78 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2OH$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.99-2.11 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.58-2.63 (m, 6H, NCH_2CH_2和$2NCH_2$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.03-3.12 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.71 (t, J=5.4Hz, 2H, CH_2CH_2OH), 4.11 (s, 3H, NCH_3), 4.26 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'),

10.72 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 658 (MH^+)。

实施例113

制备3-(5-(4-(2-胺乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-胺乙基)哌啶-1-基)

以H_2吹扫在冰醋酸(20毫升)中的2-(5-(4-(氰甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(217毫克，0.44毫摩尔)和阮内Ni (1.5克湿重；以H_2O和EtOH冲洗)三次，并在室温下，在氢气压(1大气压；气球)下剧烈地搅拌22小时。通过硅藻土垫过滤该反应混合物，以在$CHCl_3$中的10% MeOH (20毫升)彻底冲洗，并在真空下蒸发滤液至无水，得到绿色的油。利用MPLC在硅胶上纯化所得的残余物(梯度洗脱：在$CHCl_3$中的10% MeOH，接着是在$CHCl_3$中的10％2N氨甲烷系溶液)，得到黄色油状的标题化合物(185毫克，84%)。利用从EtOH/Et_2O中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点60℃裂解;

IR (纯净的) 3335 (NH), 1685 (C=O), 1165 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.07-1.35 (m, 5H, $CHCH_2$和$2CH_{ax}$), 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.57-1.70 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$), 2.23 (br t, J=11.4Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.48-2.59 (m, 4H, $CH_2CH_2NH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 3.61 (br d, J=11.4Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.98 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.35 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 7.91 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'); MS (FAB) m/z 502 (MH^+)。

实施例114

制备2-(5-(4-(2-胺乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合

物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-胺乙基)哌啶-1-基)

按照在实施例113中的描述，利用2-(5-(4-氯甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-(4-(氯甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：90%

熔点145℃裂解(EtOH/Et_2O)；

IR（纯净的）3304（NH），1673（C=O），1152（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.92（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），0.97（t，J=7.2Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.12-1.28（m，3H，$CHCH_2$），1.60-1.79（m，8H，$2CH_2CH_2CH_3$和$2CH_2$），2.17-2.28（m，2H，$2NCH_{ax}$），2.44-2.53（m，2H，$CH_2CH_2NH_2$），2.57（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.63（br d，J=10.5Hz，2H，$2NCH_{eq}$），3.99(s，3H，NCH_3），4.13（t，J=6.0Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），7.22（s，1H，H-2），7.37（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.80（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4'），7.92（d，J=2.4Hz，1H，H-6'）；MS（FAB）m/z 516（MH^+）。

实施例115

制备2-(5-(4-(3-胺丙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(3-胺丙基)哌啶-1-基)

按照在实施例113中的描述，利用2-(5-(4-(2-氯乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-(4-(氯甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：87%

熔点55℃裂解(THF/Et_2O);

IR (纯净的) 3338 (NH), 1683 (C=O), 1162 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.08-1.20 (m, 5H, $CHCH_2$和$2CH_{ax}$), 1.27-1.41 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2NH_2$), 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.57-1.70 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$), 2.16-2.29 (m, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.47-2.59 (m, 4H, $CH_2CH_2NH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 3.62 (br d, J=11.2Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.35 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.90 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'); MS (FAB) m/z 516 (MH^+)。

实施例116

制备2-(5-(4-(3-胺丙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=$CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(3-胺丙基)哌啶-1-基)

按照在实施例113中的描述，利用2-(5-(4-(2-氰乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-(4-(氰甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 79%

熔点119-120℃ (EtOH/Et_2O);

IR (纯净的) 3308 (NH), 1690 (C=O), 1165 (SO_2)cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.10-1.34 (m, 7H, $CHCH_2CH_2$和$2CH_{ax}$), 1.58-1.80 (m, 6H, $2CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$), 2.21-2.28 (m, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.43-2.52 (m, 2H, $CH_2CH_2NH_2$), 2.57 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.63 (br d, J=10.8Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.12 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.37 (d, J=8.7Hz,

1H, H-3'), 7.79 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.92 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'); MS (FAB) m/z 530 (MH^+)。

实施例117

制备2-(5-(4-(二甲氨基甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(二甲氨基甲基)哌啶-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(二甲氨基甲基)哌啶三氟乙酸代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 92%

熔点123.5℃裂解(MeOH/EtOAc/己烷);

IR (纯净的) 3342 (NH), 1686 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.23-1.46 (m, 3H, CH和$2CH_{ax}$), 1.67-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.82 (br d, J=12.3Hz, 2H, $2CH_{eq}$), 1.97-2.13(m, 4H, $OCH_2CH_2CH_3$和$CH_2N(CH_3)_2$), 2.15 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.35 (br t, J=12.3Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.71 (t, J=7.5Hz, $CH_2CH_2CH_3$), 3.85 (br d, J=12.3Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.89 (s,1H, H-2), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.82 (dd, J=8.7Hz,2.4Hz, 1H, H-4'), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.67 (brs, 1H, NH); MS (FAB) m/z 530 (MH^+)。

实施例118

制备2-(5-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-(二甲氨基)乙基)哌啶-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和4-(2-(二甲氨基)乙基)哌啶三氟乙酸代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：71%

熔点160.5℃裂解(MeOH/EtOAc/己烷)；

IR（纯净的）3294（NH），1693（C=O），1163（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 1.00（t，J=7.2Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.19（t，J=7.2Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.26-1.41（m，5H，$CHCH_2$和$2CH_{ax}$），1.60-1.78（m，4H，$CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$），1.98-2.10（m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），2.18（s，6H，$N(CH_3)_2$），2.25（t，J=7.5Hz，2H，CH_2CH_2N），2.35（br t，J=11.4Hz，2H，$2NCH_{ax}$），2.71（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.81（br d，J=12.0Hz，2H，$2NCH_{eq}$），4.08（s，3H，NCH_3），4.24（t，J=6.6Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），6.89（s，1H，H-2），7.12（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.81（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4'），8.87（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），10.67（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 544（MH^+）。

实施例119

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(羟基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(羟基)哌啶-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用异尼可佩帝酸(isonicopetic acid)代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量：96%

熔点193-193.5℃(EtOAc/己烷)；

IR(纯净的)3334，3104(NH和CO_2H)，1669(C=O)，1164(SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 0.98（t，J=7.2Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.56（t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3），1.65-1.77（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），

1.78-1.86 (m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.90-2.05 (m, 2H, $2CH_{eq}$), 2.23-2.32 (m, 1H, $CHCO_2$), 2.50-2.59 (m, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.70 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.67-3.73 (m, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.30 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.92 (s, 1H, H-2), 7.11 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.1Hz, 1H, H-4'), 8.61 (d, J=2.1Hz, 1H, H-6'), 11.08 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 503 (MH^+)。

实施例120

制备2-(5-(4-(羟基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(羟基)哌啶-1-基)

按照在实施例1中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和异尼可佩帝酸(isonicopetic acid)代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基))-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 92%

熔点155-155.5℃ ($EtOAc/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3349, 3101 (NH和CO_2H), 1691, 1654 (C=O), 1164 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.65-1.77 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.78-2.04 (m, 6H, $OCH_2CH_2CH_3$和$2CH_2$), 2.23-2.35 (m, 1H, $CHCO_2$), 2.53-2.60 (m, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.70 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.63-3.69 (m, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.19 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.93 (s, 1H, H-2), 7.13 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.56 (br s, 1H, H-6'), 11.08 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 517 (MH^+)。

实施例121

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(羟羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(羟羰基甲基)哌啶-1-基)

将在H_2O和EtOH的1:4混合物(7毫升)中的2-(2-乙氧基-5-(4-(乙氧羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(146毫克，0.28毫摩尔)和1.0N KOH甲醇系溶液(0.70毫升，0.70毫摩尔)的悬浮液加热至50℃2-5小时，并冷却至室温。在真空下移除乙醇，并以H_2O (50毫升)稀释该混合物。使用1N HCl水溶液将该反应混合物酸化至pH4，并以在$CHCl_3$中的5% MeOH (70毫升x2)萃取。将混合的有机层脱水($MgSO_4$)，过滤，并在减低的压力下蒸发滤液至无水，得到白色的固体。利用MPLC在硅胶上纯化所得的残余物(在$CHCl_3$中的5% MeOH)，得到白色固体状的标题化合物(136毫克，99%)。利用从$CHCl_3/Et_2O$中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点138.5-139.5℃;

IR (纯净的) 3328, 3098 (NH和CO_2H), 1685, 1661 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR($CDCl_3$/TMS) δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.32-1.46 (m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.65-1.80 (m, 5H, CH, $2CH_{eq}$和$CH_2CH_2CH_3$), 2.25 (d, J=6.6Hz, 2H, CH_2CO_2), 2.37 (td, J=12.0Hz, 2.4Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.70 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.82(br d, J=11.4Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.29 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.91 (s, 1H, H-2), 7.09 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.65 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.02 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 517 (MH^+)。

实施例122

制备2-(5-(4-(羟羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式

(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(羟羰基甲基)哌啶-1-基)

按照在实施例121中的描述，利用2-(5-(4-(乙氧羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-(乙氧羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：89%

熔点181.5-182℃(EtOAc/Et_2O/己烷)；

IR(纯净的)3350(NH和CO_2H)，1720，1658(C=O)，1157(SO_2)cm^{-1}；

^1H NMR($CDCl_3$/TMS)δ 0.98(t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$)，1.13(t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$)，1.33-1.46(m，2H，$2CH_{ax}$)，1.65-1.83(m，5H，CH，$2CH_{eq}$和$CH_2CH_2CH_3$)，1.91-2.03(m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，2.25(d，J=6.6Hz，2H，CH_2CO_2)，2.32-2.41(m，2H，$2NCH_{ax}$)，2.70(t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$)，3.82(br d，J=11.1Hz，2H，$2NCH_{eq}$)，4.07(s，3H，NCH_3)，4.19(t，J=6.6Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$)，6.91(s，1H，H-2)，7.11(d，J=8.7Hz，1H，H-3')，7.80(dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4')，8.68(d，J=2.4Hz，1H，H-6')，10.98(br s，1H，NH)；MS(FAB) m/z 531(MH^+)。

实施例123

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟羰基乙基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(2-羟羰基乙基)哌啶-1-基)

按照在实施例121中的描述，利用2-(2-乙氧基-5-(4-(2-乙氧羰基乙基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-(乙氧羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 92%

熔点129-130.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3114, 3044 (NH和CO_2H), 1708, 1671 (C=O), 1164 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.17-1.40 (m, 3H, CH和$2CH_{ax}$), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.48-1.64 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.65-1.79 (m, 4H, $2CH_{eq}$和$CH_2CH_2CH_3$), 2.30 (t, J=7.5Hz, 2H, CH_2CO_2), 2.32 (br t, J=12.0Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.70 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.81 (br d, J=12.0Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 4.31 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.90 (s, 1H, H-2), 7.10 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.78 (dd, J=9.0Hz, 2.1Hz, 1H, H-4'), 8.69 (d, J=2.1Hz, 1H, H-6'), 10.95 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 531 (MH^+)。

实施例124

制备2-(5-(4-(2-羟羰基乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-羟羰基乙基)哌啶-1-基)

按照在实施例121中的描述, 利用2-(5-(4-(2-乙氧羰基乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(2-乙氧基-5-(4-(乙氧羰基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, 来制备标题化合物。

产量: 95%

熔点182-183℃ ($EtOAc/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3112, 3039 (NH和CO_2H), 1741, 1706, 1672 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.16 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.23-1.30 (m, 3H, CH和$2CH_{ax}$),

1.48-1.63 (m, 2H, $CHCH_2CH_2$), 1.69-1.78 (m, 4H, $2CH_{eq}$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.97-2.04 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.32 (t, J=7.5Hz, 2H, CH_2CO_2), 2.33-2.41 (m, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.78-3.84 (m, 2H, $2NCH_{eq}$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.90 (s, 1H, H-2), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.76 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 10.80 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 545 (MH^+)。

实施例125

制备2-(5-(4-(甲味基甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(甲味基甲基)哌啶-1-基)

在-10℃下，以无水的HCl气体使在无水EtOH (30毫升)中的2-(5-(4-(氯甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(327毫克，0.44毫摩尔)的悬浮液饱和30分钟，并紧紧地塞住。将所得的澄清混合物加温至室温，并在室温下搅拌15-24小时，的后在真空下完全移除所有的挥发物质。将粗制的黄色固体溶解于无水的MeOH (20毫升)中，在0℃下以无水的氨使其饱和30分钟，并紧紧地塞住。将该反应混合物加温至室温，并在室温下搅拌15-24小时。在减低的压力下将该反应混合物蒸发至干，并利用MPLC在硅胶上纯化所得的残余物(梯度洗脱：在$CHCl_3$中的10% MeOH，接着是在$CHCl_3$中20% 2N氨甲醇系的溶液)，得到黄色固体状的标题化合物(197毫克，58%)。利用从EtOH/Et_2O中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点168℃裂解;

IR (纯净的) 3323, 3140 (NH), 1683 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.23-1.32(m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.36(t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.57-1.74 (m, 5H, CH, $CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$), 2.25 (br t, J=11.7Hz,

2H, $2NCH_{ax}$), 2.30 (d, J=7.2Hz, 2H, $CHCH_2$), 2.57(t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.66 (br d, J=11.7Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.23 (s, 1H, H-2), 7.36 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.81 (dd, J=9.0Hz, 2.1Hz, 1H, H-4'), 7.92 (d, J=2.1Hz, 1H, H-6'), 8.62 (br s, 1.5H, 甲味NH), 8.95 (br s, 1.5H, 甲味NH), 11.68 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 515 (MH^+)。

实施例126

制备2-(5-(4-(甲味基甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(甲味基甲基)哌啶-1-基)

按照在实施例123中的描述，利用2-(5-(4-(氯甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-(4-(氯甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 69%

熔点181.5℃裂解($EtOH/Et_2O$);

IR (纯净的) 3324, 3089 (NH), 1682 (C=O), 1164 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.92 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.21-1.32 (m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.60-1.79 (m, 7H, CH, $CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$), 2.21-2.31 (m, 4H, $2CHCH_2$和NCH_{ax}), 2.57 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.66 (br d, J=11.4Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.13 (q, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.37 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.92 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 8.57 (br s, 1.5H, 甲味NH), 8.93 (br s, 1.5H, 甲味NH), 11.63 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 529 (MH^+)。

实施例127

制备2-(5-(4-(2-甲味基乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-甲味基乙基)哌啶-1-基)

按照在实施例123中的描述，利用2-(5-(4-(2-氯乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-(4-(氯甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 55%

熔点186-186.5℃ ($EtOH/Et_2O$);

IR (纯净的) 3399, 3346, 3080 (NH), 1690 (C=O), 1157 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.92(t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.15-1.25 (m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.50-1.75 (m, 7H, $CHCH_2$, $CH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$), 2.21-2.27 (m, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.32-2.37 (m, 2H, $CH_2CH_2C(=NH)NH_2$), 2.57 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.63 (br d, J=10.8Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.23 (s, 1H, H-2), 7.36 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.91 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 8.55 (br s, 1.5H, 甲味NH), 8.93 (br s, 1.5H, 甲味NH), 11.68 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 529 (MH^+)。

实施例128

制备2-(5-(4-(2-甲味基乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2-CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-甲味基乙基)哌啶-1-基)

按照在实施例123中的描述，利用2-(5-(4-(2-氯乙基)哌啶-1-基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并

[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-(4-(氯甲基)哌啶-1-基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：55%

熔点135℃裂解(EtOH/Et_2O)；

IR（纯净的）3331，3070（NH），1685（C=O），1161（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.92（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），0.97（t，J=7.2Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.15-1.25（m，2H，$2CH_{ax}$），1.49-1.71（m，5H，$CHCH_2$和$CH_2CH_2CH_3$），1.72-1.78（m，4H，$OCH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$），2.20-2.27（m，2H，$2NCH_{ax}$），2.32-2.37（m，2H，$CH_2CH_2C(=NH)NH_2$），2.57（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.63（br d，J=11.1Hz，2H，$2NCH_{eq}$），3.99（s，3H，NCH_3），4.12（t，J=6.3Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），7.22（s，1H，H-2），7.36（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.80（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4'），7.91（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），8.57（br s，1.5H，甲味NH），8.94（br s，1.5H，甲味NH），11.64（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 543（MH^+）。

实施例129

制备2-(2-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮（式(1)化合物，其中R^5=1H-四唑-5-基，$R^1=CH_3$，R^2=H，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$）

将在无水甲苯(1.0毫升)中的2-(5-氰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(150毫克，0.45毫摩尔)、氯化三丁基锡(133微升，0.49毫摩尔)和叠氮化钠(29毫克，0.45毫摩尔)的悬浮液加热至120℃ 70小时，随后将该混合物冷却至室温。以5%含水的NaOH溶液(25毫升)稀释该反应混合物，并以$CHCl_3$（15毫升x3）萃取。抛弃有机层，使用10%含水的HCl将液层酸化至pH2。收集所得的白色沉淀物，并在真空下脱水，得到白色固体状的标题化合物(148毫克，87%)。利用从$CHCl_3$/MeOH/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的

化合物。

熔点245℃裂解;

IR (纯净的) 3325, 3023 (NH), 1666 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.37 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.59-1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.60 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.23 (s, 1H, H-2), 7.38 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 8.12 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.31 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.69 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 380 (MH^+)。

实施例130

制备5-甲基-2-(2-正-丙氧基-5-(1H-四唑-5-基)苯基)-3-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物, 其中R^5=1H-四唑-5-基, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=$CH_2CH_2CH_3$)

按照在实施例129中的描述, 利用2-(5-氰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, 来制备标题化合物。

产量: 58%

熔点250.5℃裂解($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3324, 3023 (NH), 1671 (C=O) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.06 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.66-1.78 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.79-1.91(m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.67 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.13 (s, 3H, NCH_3), 4.19 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.30 (s, 1H, H-2), 7.44 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 8.19 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.39 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.70 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 394 (MH^+)。

实施例131

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(1H-四唑-5-基甲基)哌嗪-1-基磺酰基)

苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(1H-四唑-5-基甲基)哌嗪-1-基)

在室温下利用10%含水的HCl(1.2毫升)处理在四氢吡喃(2.5毫升)中的1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌嗪(325毫克，0.63毫摩尔)和1H-四唑(222毫克，3.17毫摩尔)的混合物2小时，随后在真空下将其完全蒸发至干。将所得的粗制的1-(1H-四唑-5-基甲基)哌嗪、5-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(200毫克，0.49毫摩尔)和三乙胺(0.44毫升，3.17毫摩尔)悬浮于无水的EtOH (8毫升)中，并在室温下在氮气下搅拌该混合物1-2小时。在减低的压力下将该反应混合物蒸发至干，并利用MPLC在硅胶上纯化粗制的残余物(在$CHCl_3$中的0.5% AcOH/7% MeOH)，获得淡黄色的固体。将所得的固体溶解于在$CHCl_3$中的5% MeOH (20毫升)中，以H_2O (20毫升)冲洗，脱水($MgSO_4$)，过滤，并在减低的压力下将滤液蒸发至干，得到黄色固体状的标题化合物(265毫克，99%)。利用从$CHCl_3$/MeOH/Et_2O中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点188℃裂解($CHCl_3$/MeOH/Et_2O)；

IR (纯净的) 3319, 3104 (NH), 1667 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.56-1.69 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.49-2.59 (m, 6H, $2NCH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 2.91-2.98 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.87 (s, 2H, NCH_2N), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.23 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.37 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.80 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.89 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.71 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 542 (MH^+)。

实施例132

制备2-(2-正-丙氧基-5-(4-(1H-四唑-5-基甲基)哌嗪-1-基磺酰基)-苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，

R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(1H-四唑-5-基甲基)哌嗪-1-基)

按照在实施例131中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：86%

熔点150℃裂解($CHCl_3$/MeOHEt_2O)；

IR（纯净的）3393，3311（NH），1667（C=O），1163（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.90（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），0.97（t，J=7.5Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.56-1.68（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），1.69-1.81（m，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），2.49-2.58（m，6H，$2NCH_2$和$CH_2CH_2CH_3$），2.90-2.98（m，4H，$2SO_2NCH_2$），3.88（s，2H，NCH_2N），3.99（s，3H，NCH_3），4.13（t，J=6.3Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），7.22（s，1H，H-2），7.38（d，J=9.0Hz，1H，H-3'），7.80（dd，J=9.0Hz，2.4Hz，1H，H-4'），7.89（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），11.67（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 556（MH^+）。

实施例133

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例131中的描述，利用1-(叔丁氧羰基)-4-(2-(1-三苯甲基四唑-5-基)乙基)哌嗪代替1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌嗪，来制备标题化合物。

产量：83%

熔点231.5℃裂解($CHCl_3$/MeOHEt_2O)；

IR（纯净的）3317，3245（NH），1687（C=O），1169（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.92（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.35（t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3），1.57-1.68（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），2.45-2.54

(m, 4H, $2NCH_2$), 2.56 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.68 (t, J=6.9Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.83-2.92 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 2.99 (t, J=6.9Hz, 2H, NCH_2CH_2), 3.98 (s, 3H, NCH_3), 4.21 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.35 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.68 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 556 (MH^+)。

实施例134

制备5-甲基-2-(2-正-丙氧基-5-(4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基磺酰基)-苯基)-3-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$, $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7为4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)

按照在实施例131中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(叔丁氧羰基)-4-(2-(1-三苯甲基四唑-5-基)乙基)哌嗪代替5-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 88%

熔点181℃裂解($CHCl_3$/MeOHEt$_2$O);

IR (纯净的) 3317, 3173 (NH), 1678 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.57-1.69 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.68-1.80 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.49-2.52 (m, 4H, $2NCH_2$), 2.56 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.69 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 2.84-2.91 (m, 4H, $2SO_2NCH_2$), 3.00 (t, J=7.2Hz, 2H, NCH_2CH_2), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.12 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.36 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.64 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 570 (MH^+)。

实施例135

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(1H-四唑-5-基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，NR^6R^7为4-(1H-四唑-5-基甲基)哌啶-1-基)

按照在实施例131中的描述，利用1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌啶代替1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌嗪，来制备标题化合物。

产量：83%

熔点215-216℃裂解($CHCl_3$/MeOH/Et_2O)；

IR (纯净的) 3396, 3103 (NH), 1662 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1}；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.22-1.33 (m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.57-1.69 (m, 5H, CH, $2CH_{eq}$和$CH_2CH_2CH_3$), 2.27 (br t, J=11.1Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.56(t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.81 (d, J=6.6Hz, 2H, $CHCH_2$), 3.64 (br d, J=12.0Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.98 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.35 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.91 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.66 (br s, 1H, NH)；MS (FAB) m/z 541 (MH^+)。

实施例136

制备5-甲基-2-(2-正-丙氧基-5-(4-(1H-四唑-5-基甲基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^5=$SO_2NR^6R^7$，R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=$CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(1H-四唑-5-基甲基)哌啶-1-基)

按照在实施例131中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌啶代替2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌嗪，来

制备标题化合物。

产量: 81%

熔点231℃裂解($CHCl_3$/MeOH/Et_2O);

IR (纯净的) 3313, 3109 (NH), 1665 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.20-1.35 (m, 2H, $2CH_{ax}$), 1.58-1.80 (m, 7H, $2CH_{eq}$和$2CH_2CH_2CH_3$), 2.27 (br t, J=11.1Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.56 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.81 (d, J=6.6Hz, 2H, $CHCH_2$), 3.64 (br d, J=11.7Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.98 (s, 3H, NCH_3), 4.12 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.35 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 7.91 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 11.62 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 555 (MH^+)。

实施例137

制备2-(2-乙氧基-5-(4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物,其中R^5=$SO_2NR^6R^7$, R^1=CH_3, R^2=H, R^3=$CH_2CH_2CH_3$, R^4=CH_2CH_3, NR^6R^7为4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌啶-1-基)

按照在实施例131中的描述,利用1-(叔丁氧羰基)-4-(2-(1-三苯甲基四唑-5-基)乙基)哌啶代替1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌嗪,来制备标题化合物。

产量: 75%

熔点192℃裂解($CHCl_3$/MeOH/Et_2O);

IR (纯净的) 3327, 3227 (NH), 1690 (C=O), 1146 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.12-1.26 (m, 3H, CH和$2CH_{ax}$), 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.54-1.67 (m, 4H, $CHCH_2CH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.80 (m, 2H, $2CH_{eq}$), 2.20 (br t, J=10.8Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.56 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.85 (t, J=7.5Hz, 2H, $CHCH_2CH_2$), 3.63 (br d, J=10.5Hz, 2H, $2HCH_{eq}$), 3.98 (s, 3H, NCH_3), 4.21 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.21 (s, 1H, H-2),

7.34 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.79 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.90 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.65 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 555 (MH^+)。

实施例138

制备5-甲基-2-(2-正-丙氧基-5-(4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为4-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)哌啶-1-基)

按照在实施例131中的描述，利用2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(叔丁氧羰基)-4-(2-1-三苯甲基四唑-5-基)乙基)哌啶代替5-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-(叔丁氧羰基)-4-(1-三苯甲基四唑-5-基甲基)哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 81%

熔点145℃裂解($CHCl_3/MeOH/Et_2O$);

IR (纯净的) 3326, 3224 (NH), 1694 (C=O), 1144 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.86 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.02-1.24(m, 3H, CH和$2CH_{ax}$), 1.47-1.62 (m, 4H, $CHCH_2CH_2$和$CH_2CH_2CH_3$), 1.60-1.78 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_3$和$2CH_{eq}$), 2.14 (br t, J=10.5Hz, 2H, $2NCH_{ax}$), 2.51 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.74 (t, J=7.5Hz, 2H, $CHCH_2CH_2$), 3.57 (br d, J=11.4Hz, 2H, $2NCH_{eq}$), 3.93 (s, 3H, NCH_3), 4.07 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7.16 (s, 1H, H-2), 7.30 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.74 (dd, J=9.0Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 7.85 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.58 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 569 (MH^+)。

实施例139

制备2-(5-(二-(2-氟乙基)氨基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-

正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，$R^6=R^7=$2-氟乙基)

按照在实施例1中的描述，利用双(2-氟乙基)胺盐酸盐代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 80%

熔点210-210.5℃裂解($MeOH/CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3320 (NH), 1694 (C=O), 1162 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 0.92 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.56-1.71 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.57 (t, J=7.5Hz, $CH_2CH_2CH_3$), 3.50 (dt, J=24.6Hz, 5.1Hz, 4H, $2NCH_2CH_2F$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 4.22 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.54 (dt, J=47.4Hz, 5.1Hz, 4H, $2NCH_2CH_2F$), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.33 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.92 (dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H, H-4'), 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H, H-6'), 11.69 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 483 (MH^+)。

实施例140

制备2-(2-乙氧基-5-((S)-1-羟羰基-2-甲丙基)氨基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为((S)-1-羟羰基-2-甲丙基)氨基)

在室温下在H_2气压下(1大气压; 气球)，剧烈地搅拌在EtOH中的2-(5-((S)-1-苄氧羰基-2-甲丙基)氨基磺酰基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(190毫克，0.33毫摩尔)和5% Pd/C (68毫克)的混合物过夜。通过硅藻土垫过滤该反应混合物，并在减低的压力下将滤液蒸发至干。利用MPLC在硅胶上纯化所得的残余物(梯度洗脱: 在$CHCl_3$中的1% MeOH，接着是在$CHCl_3$中的20% MeOH)，得到淡黄色固体状的标题化合物(158毫克，99%)。利用从EtOAc/Et_2O/己烷中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点196-196.5℃裂解;

IR（纯净的）3320（NH和CO_2H），1682（C=O），1155（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.80（d，J=6.6Hz，3H，$CHCH_3$），0.85（d，J=7.2Hz，3H，$CHCH_3$），0.93（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），1.35（t，J=6.9Hz，3H，OCH_2CH_3），1.59-1.69（m，2H，$CH_2CH_2CH_3$），1.98-2.06（m，1H，$CH(CH_3)_2$），2.58（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.23（d，J=6.6Hz，1H，$NCHCO_2$），3.98（s，3H，NCH_3），4.19（q，J=6.9Hz，2H，OCH_2CH_3），7.21（s，1H，H-2），7.26（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.83（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4'），8.02（d，J=2.4Hz，1H，H-6'），11.65（br s，1H，NH）；MS（FAB）m/z 491（MH^+）。

实施例141

制备2-(5-((S)-1-羟羰基-2-甲丙基)氨基磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮（式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7为((S)-1-羟羰基-2-甲丙基)氨基）

按照在实施例140中的描述，利用2-(5-((S)-1-苄氧羰基-2-甲丙基)磺酰氨基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-((S)-1-苄氧羰基-2-甲丙基)磺酰氨基)-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量：99%

熔点193-194℃（EtOAc/Et_2O/己烷）；

IR（纯净的）3322（NH和CO_2H），1675（C=O），1157（SO_2）cm^{-1}；

^1H NMR（DMSO-d_6）δ 0.79（d，J=6.9Hz，3H，$CHCH_3$），0.85（d，J=6.9Hz，3H，$CHCH_3$），0.92（t，J=7.5Hz，3H，$CH_2CH_2CH_3$），0.97（t，J=7.2Hz，3H，$OCH_2CH_2CH_3$），1.57-1.78（m，4H，$2CH_2CH_2CH_3$），1.95-2.05（m，1H，$CH(CH_3)_2$），2.58（t，J=7.5Hz，2H，$CH_2CH_2CH_3$），3.20（d，J=6.0Hz，1H，$NCHCO_2$），3.98（s，3H，NCH_3），4.09（t，J=6.3Hz，2H，$OCH_2CH_2CH_3$），7.21（s，1H，H-2），7.26（d，J=8.7Hz，1H，H-3'），7.83（dd，J=8.7Hz，2.4Hz，1H，H-4'），8.03（d，J=2.4Hz，

1H, H-6'), 11.58 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 405 (MH^+)。

实施例142

制备2-(2-乙氧基-5-(1-咪唑并磺酰基)苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_3$，NR^6R^7为1-咪唑并)

按照在实施例1中的描述，利用咪唑代替1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 97%

熔点171-172℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3112 (NH), 1671 (C=O), 1186 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.63 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.70-1.82 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.74 (t, J=7.2Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.36 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.91 (s, 1H, H-2), 7.11 (s, 1H, ImH-4), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.35 (s, 1H, ImH-5), 7.96 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.05 (s, 1H, ImH-2), 9.05 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.52 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 442 (MH^+)。

实施例143

制备2-(5-(1-咪唑并磺酰基)-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^5=SO_2NR^6R^7$，$R^1=CH_3$，$R^2=H$，$R^3=CH_2CH_2CH_3$，$R^4=CH_2CH_2CH_3$，NR^6R^7=为1-咪唑并)

按照在实施例1中的描述，利用(2-(5-氯磺酰基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和咪唑代替(2-(5-氯磺酰基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮和1-甲基哌嗪，来制备标题化合物。

产量: 99%

熔点163-164℃ ($CHCl_3/Et_2O$/己烷);

IR (纯净的) 3116 (NH), 1668 (C=O), 1184 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.04 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.17 (t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.70-1.82 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.97-2.08 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.75 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.91 (s, 1H, H-2), 7.11 (s, 1H, ImH-4), 7.15 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.35 (s, 1H, ImH-5), 7.96 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H, H-4'), 8.06 (s, 1H, ImH-2), 9.07 (d, J=2.7Hz, 1H, H-6'), 10.55 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 456 (MH^+)。

实施例144

制备2-(2-乙氧基-5-甲基磺酰氨基苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中R^1=CH_3，R^2=H，R^3=$CH_2CH_2CH_3$，R^4=CH_2CH_3，R^5=甲基磺酰氨基)

在0℃下将甲烷磺酰氯(0.13毫升，1.62毫摩尔)加至在无水CH_2Cl_2(7毫升)中的2-(5-氨基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(232毫克，0.71毫摩尔)和三乙胺(0.20毫升，1.42毫摩尔)经过搅拌的溶液中，并在0℃下搅拌该混合物2小时。在减低的压力下将该反应混合物蒸发至干，并将所得的残余物溶解于MeOH (20毫升)和THF (5毫升)中。使用1N NaOH水溶液将该混合物的pH值调整到大约11，随后在室温下搅拌30分钟。使用1N HCl水溶液将该混合物酸化至pH5-6，并以在$CHCl_3$中的10%MeOH (100毫升x5)萃取。在减低的压力下将混合的有机层蒸发至干，并利用MPLC在硅胶上纯化所得的黄色残余物(梯度洗脱：在$CHCl_3$中的2% MeOH，接着是在$CHCl_3$中的3% MeOH)，获得淡黄色固体状的标题化合物(250毫克，87%)。利用从$CHCl_3$/Et_2O中形成结晶，获得在分析上纯的化合物。

熔点223.5-224℃;

IR (纯净的) 3287, 3122 (NH), 1657 (C=O), 1147 (SO_2) cm^{-1};

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.58 (t, J=6.9Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.69-1.79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.70 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.02(s, 3H, CH_3SO_2), 4.08 (s, 3H, NCH_3),

4.26 (q, J=6.9Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.63 (br s, 1H, SO_2NH), 6.87 (s, 1H, H-2), 7.02 (d, J=9.0Hz, 1H, H-3'), 7.47 (dd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1H, H-4'), 8.25 (d, J=3.0Hz, 1H, H-6'), 10.87 (br s, 1H, 6-NH); MS (FAB) m/z 405 (MH^+)。

实施例145

制备2-(5-甲基磺酰氨基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(式(1)化合物，其中$R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CH_3$, $R^4=CH_2CH_2CH_3$, R^5=甲基磺酰氨基)按照在实施例144中的描述，利用2-(5-氨基-2-正-丙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮代替2-(5-氨基-2-乙氧苯基)-5-甲基-7-正-丙基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮，来制备标题化合物。

产量: 54%

熔点219-219.5℃ ($CHCl_3/Et_2O$);

IR (纯净的) 3310, 3231 (NH), 1690 (C=O), 1155 (SO_2) cm^{-1};

^1H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 1.01 (t, J=7.5Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.16(t, J=7.5Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.67-1.80 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.94-2.05 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.71 (t, J=7.5Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.02 (s, 3H, CH_3SO_2), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 4.16 (t, J=6.3Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.55 (s, 1H, SO_2NH), 6.88 (s, 1H, H-2), 7.04 (d, J=8.7Hz, 1H, H-3'), 7.48 (dd, J=8.7Hz, 3.0Hz, 1H, H-4'), 8.26 (d, J=3.0Hz, 1H, H-6'), 10.92 (br s, 1H, 6-NH); MS (FAB) m/z 419 (MH^+)。

实施例146

锭剂的产制(直接压紧)

	重量/锭剂
活性成份	5.0
乳糖	14.1
交联聚维酮(Crospovidone) USNF	0.8
硬脂酸镁	0.1

总重	20毫克

将活性成份过筛，并与赋形剂掺合。将所得的混合物压紧成锭剂。或者，将活性成份和乳糖溶解于水中，并冷冻干燥。然后将脱水的混合物与赋形剂掺合，并压紧成锭剂。

实施例147

锭剂的产制(湿成粒作用)

	重量/锭剂
活性成份	5.0
聚乙氧基醚80	0.3
乳糖	16.0
淀粉	4.0
胶体二氧化硅	2.7
硬脂酸镁	2.0
总重	30毫克

将活性成份过筛，并与乳糖和淀粉掺合。将聚乙氧基醚80溶解于纯水中，加入适当体积的聚乙氧基醚80溶液，并使散剂粒化。在脱水的后，筛选颗粒，并将其与胶体二氧化硅和硬脂酸镁掺合。然后将颗粒压紧成锭剂。

实施例148

散剂和包胶药物的产制

	毫克/胶囊
活性成份	5.0
乳糖	14.8
聚乙烯吡咯烷酮	10.0
硬脂酸镁	0.2
总重	30毫克

将活性成份过筛，并与赋形剂掺合。使用适当的设备，将混合物装入5号硬明胶胶囊中。

实施例149: 生物学活性

使用PDE SPA测定试剂盒(Amersham Pharmacia biotech, UK)测定环状核苷酸PDE V活性。每个反应混合物(100微升总体积)由含有PDE V(10微升)、[^{3}H]-cGMP(5微居里/毫升);牛血清白蛋白(0.5毫克/毫升)和在Tris-HCl(15mM pH7.5)中的$MgCl_2$(5mM)的柱洗脱液所组成。利用加入PDE V开始反应,并在30℃下温育试样30分钟,随后利用加入50微升SPA小珠中止该反应。然后静置该试管20分钟,并在闪烁计数器(Tri-carb 1500, Packard, USA)上计数。至于PDE V活性的抑制研究,将受试化合物溶解于二甲亚砜(DMSO)中,并以蒸馏水稀释。DMSO的终浓度低于0.2%(体积/体积)。所有的抑制实验均在cGMP水解作用的程度不超过15%的条件下进行,且产物的形成随着时间和酶的量线性地增加。

下表表示了一些本发明的化合物在体外作为cGMP PDE V抑制剂的活性。

表

实施例编号	IC_{50}(nM)
1	2.90
3	0.59
14	1.36
18	2.23
26	0.62
30	0.18
31	0.33
37	0.64
51	2.06
53	0.49
123	0.71
124	0.27

实施例150: 安全性方案

已经以高达 10 毫克/公斤 p.o. 的剂量，在大鼠中测试数个本发明的化合物，并未观察到不利的影响，而以高达 100 毫克/公斤 p.o.，在大鼠中亦未观察到死亡。